



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Terapias alternativas a la radioterapia y
quimioterapia en el cáncer de mama**

Alternative therapies to radiotherapy and
chemotherapy in breast cancer

Autora: Elena Ortiz González

Directora: Alicia Verónica González Cabeza

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	5
FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	7
RECEPTORES HORMONALES	9
HER-2/NEU	10
KI-67	10
TRATAMIENTOS CONVENCIONALES DEL CÁNCER DE MAMA	11
TERAPIA HORMONAL	13
SUPRESIÓN OVÁRICA	14
INHIBIDORES DE LA AROMATASA	16
SERM	18
SERD	20
RESISTENCIA A TERAPIA HORMONAL.....	20
TERAPIA DIRIGIDA	22
ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	23
INHIBIDORES DE TIROSINA-QUINASA	26
INMUNOTERAPIA	27
VACUNAS CONTRA EL CÁNCER	28
VACUNAS ANTÍGENO-ESPECÍFICAS.....	28
VACUNAS DE TERAPIA CELULAR.....	29
ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS	31
CHECKPOINTS INMUNITARIOS	31
INHIBIDORES CTLA-4	32
INHIBIDORES PD-1/PD-L1.....	33
TERAPIA CON LAG-3	35
ANTICUERPOS AGONISTAS.....	35
INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON OTRAS TERAPIAS	36
INMUNOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.....	36

<i>INMUNOTERAPIA Y RADIOTERAPIA</i>	36
<i>INMUNOTERAPIA Y TERAPIA DIRIGIDA</i>	36
<i>COMBINACIÓN DE DIFERENTES TÉCNICAS DE INMUNOTERAPIA</i>	37
OTROS TIPOS DE TERAPIA	38
TERAPIA CON MELATONINA	38
MODIFICADORES DE HUESOS	39
TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA	41
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFÍA	44
AGRADECIMIENTOS	49

RESUMEN

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en nuestra sociedad. Clásicamente su tratamiento se ha limitado al uso de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, la elevada incidencia de esta patología, su gravedad y las limitaciones terapéuticas de los tratamientos tradicionales, han generado la necesidad de investigar nuevas líneas terapéuticas con las que obtener una mayor supervivencia o menos efectos secundarios.

En los últimos años, gracias al avance científico en el estudio del cáncer de mama, se han descubierto nuevas posibles dianas terapéuticas. El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar estos avances, describiendo el uso de las diferentes y más novedosas terapias.

La terapia hormonal es el ámbito del que más conocimientos existen, consiste en bloquear la estimulación que los estrógenos ejercen en el tumor, para evitar su crecimiento. Actualmente es una de las terapias con mayor uso clínico, formando parte del esquema terapéutico principal del cáncer de mama. Igualmente, la terapia dirigida contra HER2, un factor de crecimiento que las células cancerígenas utilizan en su propio beneficio, está muy desarrollada y forma parte de las opciones principales de tratamiento. El resto de terapias de las que se va a hablar en este trabajo, están todavía en fase de investigación. Sin embargo, todas ellas, y en especial la inmunoterapia, pueden considerarse vías terapéuticas muy prometedoras.

Palabras clave: cáncer de mama, tiempo libre de enfermedad, receptor de estrógenos, HER2, proliferación tumoral.

ABSTRACT

Breast cancer is amongst the most common types of cancer in our society. Traditionally, its treatment has been limited to the use of surgery, radiotherapy, and chemotherapy. However, the high incidence of this disease, its severity, and the therapeutic limitations of the forementioned treatments have generated a need to investigate new therapeutic lines with which to obtain greater survival rates or fewer manifestations of side effects.

In recent years, thanks to scientific progress in breast cancer research, new potential therapeutic targets have been discovered. This literature review aims to analyze these advances, describing the use of different and newer therapies.

Hormone therapy is the field where the most information is acquired. The procedure consists in blocking the stimulation that estrogens exert on the tumor, to prevent its growth. It is currently one of the therapies with the greatest clinical use, taking part in the main therapeutic scheme for breast cancer. Furthermore, targeted therapy against HER2, a growth factor that cancer cells use to their advantage, is also well developed and is one of the most significant treatment options. The other therapies that will be discussed in this paper are still being researched. All of them, however, can be considered very promising therapeutic routes, with immunotherapy portraying the most encouraging results.

Keywords: breast cancer, disease-free survival, estrogen receptor, HER2, tumor proliferation.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel global, ya que se trata del tumor maligno más frecuente en las mujeres en el mundo y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de los países desarrollados. Según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) solo en 2018 se diagnosticaron en el mundo aproximadamente 2.089.000 casos nuevos. La incidencia en España es menor que la de EEUU, Canadá, Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Alemania, Francia y Suiza; y es similar al resto de países de Europa Mediterránea, Centroeuropa, Portugal e Irlanda. En 2019 se diagnosticaron 33.307 nuevos casos, es decir, algo más del 30% de todos los tumores en mujeres españolas. La mayor parte de los diagnósticos se producen entre los 45 y los 65 años (1).

Aunque las tasas de cáncer de mama sean mayores en países desarrollados, la incidencia está aumentando a nivel mundial; probablemente debido a cambios en el estilo de vida, al aumento de la esperanza de vida y a las mejoras en la detección precoz. Se estima que 1 de cada 8 mujeres padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida (2).

Respecto a la mortalidad, el cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Y, si consideramos ambos sexos, se sitúa en quinta posición; únicamente el cáncer de pulmón, estómago, colorrectal e hígado tienen mayor mortalidad. La tasa de mortalidad en España es de las más bajas, unos 28 por cada 100.000 habitantes en 2018. Lo que corresponde al 17% de todas las muertes por cáncer en mujeres de nuestro país y al 3,3% del total de muertes en mujeres. En este caso, la mayor parte de las muertes se producen en mayores de 75 años (1).

Al contrario que la incidencia, el número de muertes se está estabilizando en España y las tasas de mortalidad descienden. Esto es sobre todo gracias a un mejor resultado de los tratamientos y al aumento de la detección precoz (3).

El cáncer de mama tiene una etiología multifactorial, los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de desarrollarlo (4) (5) (6):

- **Edad:** tener una edad avanzada es el factor de riesgo que se relaciona con mayor fuerza con el cáncer de mama. La mayoría de los cánceres de mama se producen en mujeres >50 años, siendo la media de edad de 61 años. Este riesgo tiende a decrecer ligeramente tras los 80 años.
- **Sexo:** este tipo de cáncer es casi exclusivo de las mujeres. Pese a ello, el pronóstico es el mismo en ambos casos.

- Antecedentes familiares: las mujeres con antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado tienen un riesgo de hasta dos o tres veces mayor de desarrollar esta enfermedad. De hecho, este riesgo aumenta hasta cinco o seis veces si hay dos o más familiares afectados. También influye el tipo de cáncer que presentó el familiar, el riesgo será mayor en caso de cáncer bilateral de mama o de aparición temprana (mujeres premenopáusicas).
- Mutación genética para el cáncer de mama: se conoce la relación entre los genes BRCA1 y BRCA2 y el cáncer de mama. De hecho, la presencia de dichas mutaciones aumenta el riesgo de desarrollar esta patología en hasta un 50-85%, asociado a un riesgo del 20-40% de desarrollar cáncer de ovario. Dada la gran carga familiar que tienen estos genes, su búsqueda se reserva a familias con múltiples casos de cáncer de mama o a familiares de personas con estas mutaciones. En caso de presentar mutaciones BRCA1 o BRCA2 se requiere un seguimiento intensivo o medidas preventivas.
- Antecedentes ginecológicos: el riesgo aumenta cuando las mujeres tienen un primer embarazo tardío, menarquia precoz o menopausia tardía. El puerperio es un periodo de tiempo en el que el riesgo también aumenta de forma transitoria. Por el contrario, el riesgo disminuye ligeramente ante lactancia de larga duración.
- Antecedentes personales de cáncer de mama invasor aumentan el riesgo en la mama contralateral, incluso tras realizar una mastectomía.
- Cambios mamarios: el riesgo de cáncer de mama aumenta ligeramente ante un antecedente de lesión que requiera una biopsia o ante un aumento de la densidad mamaria en las mamografías de cribado. Igualmente, la presencia de lesiones benignas como fibroadenoma complejo, hiperplasia moderada, hiperplasia florida, papiloma y adenosis esclerosante, aumenta el riesgo de desarrollar una lesión maligna. Este riesgo es mayor en caso de mujeres premenopáusicas o con antecedentes familiares de cáncer de mama.
- Carcinoma lobulillar in situ: este antecedente aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma invasor en cualquiera de las mamas.
- El uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama, especialmente cuando se inician antes de los 20 años. El riesgo se mantiene el tiempo que se esté consumiendo anticonceptivos orales, y va disminuyendo progresivamente durante los 10 siguientes años desde el cese.
- Hormonoterapia: el uso de hormonas (estrógenos y progesterona) como terapia postmenopáusica durante más de tres años, aumenta el riesgo de desarrollar un tumor mamario. Sin embargo, si dicha terapia se realiza solo con estrógenos, no hay relación.

- Factores ambientales: está demostrado que la exposición a radioterapia ionizante, aunque sea una mínima dosis, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama; especialmente si se produce durante la pubertad. No está del todo claro si existe relación entre pesticidas organoclorados y un aumento del riesgo.
- Dieta: las dietas ricas en grasas parecen asociar un mayor riesgo de tumores en la mama, respecto a dietas con mayor aporte de hidratos de carbono. En mujeres postmenopáusicas la obesidad está asociada con un aumento del riesgo; sin embargo, en mujeres premenopáusicas, no hay asociación.
- Estilo de vida: el consumo regular de alcohol aumenta el riesgo de desarrollar un tumor mamario, mientras realizar ejercicio físico de forma regular disminuye dicho riesgo. No se ha demostrado correlación entre el tabaco y el cáncer de mama.

Por otro lado, se ha visto que la alteración en la producción de melatonina, como puede ocurrir en personas con trabajos a turnos, puede estar asociada a un mayor riesgo de cáncer de mama (7).

FISIOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

La mayor parte de los cánceres de mama en sus inicios no invasivos son carcinomas intraductales, es decir, se localizan en los conductos mamarios. Solo un 10% se inicia en los lóbulos mamarios, denominándose carcinoma lobulillar. Esta primera etapa corresponde con la fase de carcinomas in situ, por su falta de capacidad invasiva, y su pronóstico va a ser muy favorable.

Con el tiempo, el tumor va progresando y adquiere la capacidad de invasión y diseminación, pasando a denominarse carcinoma invasivo o infiltrante de mama. Según va desarrollándose y creciendo, el tumor puede extenderse localmente dentro de la mama o infiltrar los tejidos de alrededor (pectorales y piel). Igualmente, puede diseminarse por vía linfática, dando lugar a metástasis ganglionares, o por vía sanguínea, dando metástasis a distancia (generalmente en hueso, pulmón, pleura e hígado). Según la fase de esta progresión en la que se encuentre, el pronóstico va a ser mejor o peor (8).

Según la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), se puede clasificar el cáncer de mama en los siguientes estadios clínicos (Fig. 1):

- Estadío 0: corresponde a las lesiones premalignas, es decir, al carcinoma in situ.
- Estadío I: tumores pequeños (≤ 2 cm), sin afectación ganglionar o metastásica.
- Estadío II: tumores entre 2-5 cm, con o sin afectación de ganglios axilares.

- Estadío III: tumores muy grandes (>5cm), con afectación de la piel o músculo pectoral y/o con afectación de ganglios axilares.
- Estadío IV: metástasis a distancia.

Esta clasificación se relaciona con el pronóstico y supervivencia de la enfermedad. El porcentaje de supervivencia a los 5 años va desde el 99% en estadío I, al 20% en estadío IV (1) (8).

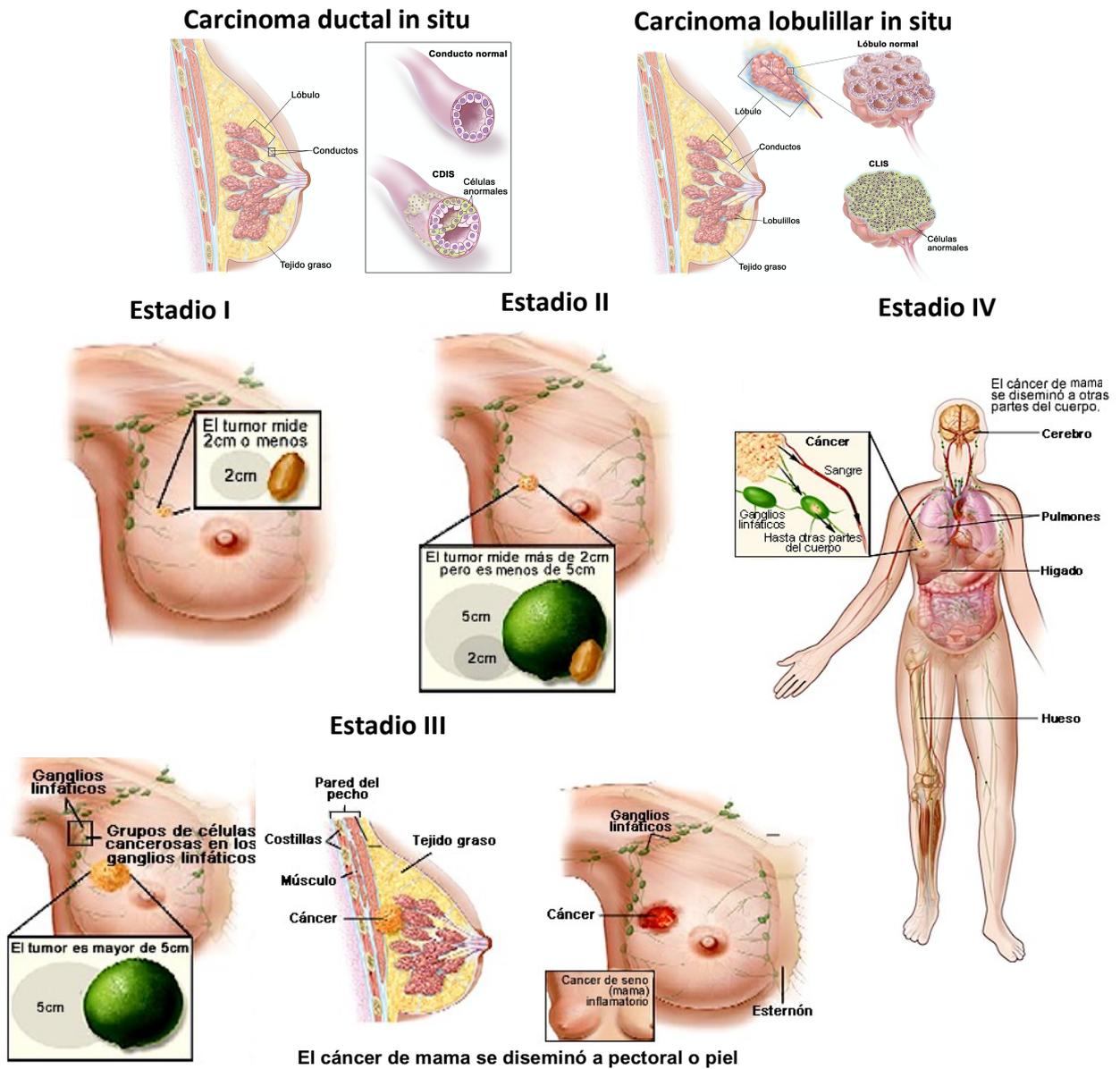


Figura 1. Clasificación del cáncer de mama en estadíos clínicos. Modificado de (9)

El valor pronóstico y el riesgo de recurrencia en cada paciente y subtipo de tumor, va a ser lo que determine qué tipo de tratamiento es el más adecuado. Para ello, además del estadiaje, se tiene muy en cuenta las características moleculares del tumor. Es necesario realizar un estudio inmunohistoquímico que analice la presencia en el tumor de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), Her-2/neu y Ki67, de forma que la clasificación del cáncer de mama sería la mostrada en la *Tabla 1* (10).

	LUMINAL A	LUMINAL B HER2 –	LUMINAL B HER2 +	NO- LUMINAL HER2+	TRIPLE NEGATIVO
RE	+	+	+	–	–
RP	≥ 20%	< 20%	+/-	–	–
HER2	–	–	+	+	–
KI67	<20%	<20%	<20%	>20%	>50%

Tabla 1. Subtipos del cáncer de mama y su patrón inmunohistoquímico.

RECEPTORES HORMONALES

Los estrógenos actúan en las células uniéndose a los receptores de estrógenos (RE), de los cuales existen dos subtipos: RE α y RE β . Ambos suelen estar presentes en el tejido mamario normal y son capaces de interaccionar con secuencias reguladoras específicas de las células, actuando sobre la transcripción genética. En el caso de las células mamarias se va a producir un efecto de activación de la transcripción; mientras, en otros tejidos, la activación de los RE va a generar la acción contraria, inhibición de la transcripción. Esta característica es lo que explica la acción antiinflamatoria estrogénica a nivel cerebral y cardiovascular y la acción protectora antiresortiva sobre el hueso.

Cuando las células que presentan en su membrana estos receptores son tumorales, la presencia de estrógenos va a producir mayor proliferación y crecimiento tumoral. De ahí que parte de las nuevas terapias oncológicas desarrolladas en el cáncer de mama vayan a tener como diana los RE o las vías de síntesis estrogénica (11).

No obstante, la expresión de RE se asocia a bajo grado nuclear e histológico, menor tamaño tumoral y menor número de ganglios axilares metastásicos, es decir, se asocia a factores de buen pronóstico del cáncer de mama. Cuanto menor es el estadio clínico, mayor expresión de RE suelen tener (12).

Por otro lado, tenemos el receptor de progesterona (RP). Su presencia se asocia a la activación de los receptores de estrógenos, por lo que es considerado un marcador de la función de RE. La ausencia de RP en las células tumorales se relaciona con peor respuesta del cáncer de mama (13). Esto se debe a que se ha visto que las pacientes que pierden la expresión de este tipo de receptor suelen asociar un aumento en la señalización de los factores de crecimiento y en la agresividad tumoral (12).

HER-2/NEU

Lo primero que debemos diferenciar es la nomenclatura, cuando se habla de Her-2/neu, se refieren al gen y cuando se habla de HER2, a la proteína sintetizada por el mismo (*Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2*). Esta proteína va a ejercer un efecto modulador del crecimiento celular y va a estar presente en todas las células epiteliales normales, aunque en baja cantidad.

De forma fisiológica el número de copias del gen Her-2/neu va a ser dos. Existen tumores que durante su transformación oncogénica, aumentan el número de copias de este gen, ocasionando una sobreexpresión de HER2, lo que les permite mayores tasas de proliferación y supervivencia celular (14). Es el caso de alguno de los subtipos de cáncer de mama.

Aproximadamente el 20-30% de los tumores mamarios tienen amplificado Her-2/neu, lo que se relaciona con peor pronóstico de la enfermedad y resistencia a tratamientos convencionales de quimioterapia (15).

KI-67

Ki-67 es una proteína expresada en todas las fases del ciclo celular salvo en G0 o primera etapa de G1, es decir, en todas las fases activas del ciclo celular. Se incluye dentro del estudio inmunohistoquímico del cáncer de mama porque su grado de expresión nos informa del índice de proliferación celular. Mientras mayor sea el porcentaje de Ki-67, mayor proliferación sufren las células cancerígenas y más agresivo será el tumor. En general, los subtipos luminal A y B suelen asociar porcentajes bajos de Ki-67, el subtipo HER2+ porcentajes moderados y el subtipo triple negativo porcentajes altos (16).

TRATAMIENTOS CONVENCIONALES DEL CÁNCER DE MAMA

La elección del tratamiento de cada paciente con cáncer de mama se decide en un comité de expertos que englobe personal de diferentes especialidades médicas, con el fin de consensuar en cada caso la mejor estrategia a seguir. En este comité se valoran, por un lado, factores propios de las pacientes (edad, contraindicaciones para la cirugía o cualquier otra terapia, estado general...) y, por otro lado, factores propios del tumor (estadio clínico y tipo molecular de cáncer). Dejando a un lado las características personales, diferentes en cada caso, se intenta seguir el esquema mostrado en la figura 2:

- Estadío I, II y III: se suele preferir la asociación de un tratamiento local y tratamiento sistémico adyuvante. Como opciones de terapia local se tienen la cirugía y/o la radioterapia, intentando siempre utilizar la técnica que asegure mayor tasa de curación con la menor cantidad de efectos adversos.

Actualmente se intenta realizar una cirugía conservadora de la mama y biopsia de ganglio centinela, para conseguirlo en ocasiones puede ser necesario asociar terapia neoadyuvante sistémica, intentando que disminuya el tamaño tumoral antes del procedimiento quirúrgico.

Se procura reservar la mastectomía radical y la linfadenectomía axilar a casos de especial mal pronóstico (8) (carcinoma intraductal extenso, carcinomas invasivos multifocales, carcinomas inflamatorios y carcinomas primarios grandes que no reducen con neoadyuvancia) (4), pues son tratamientos demasiado agresivos.

Respecto a la terapia adyuvante, clásicamente se ha considerado como única opción la quimioterapia. Sin embargo, en los próximos apartados del trabajo se muestran otras opciones terapéuticas más novedosas.

- Estadío IV: una vez existe metástasis a distancia, el tratamiento local deja de ser una opción y únicamente existe la opción de tratamientos sistémicos.

Aunque en la mayoría de los casos el cáncer de mama diseminado es incurable, se sigue aconsejando tratarlo para mejorar la calidad de vida de estas mujeres. Especialmente en tumores de los subtipos luminal y HER2, en los que la respuesta va a ser mayor; y no tanto en el subtipo triple negativo, que pese al tratamiento sigue teniendo un pronóstico muy malo (8).

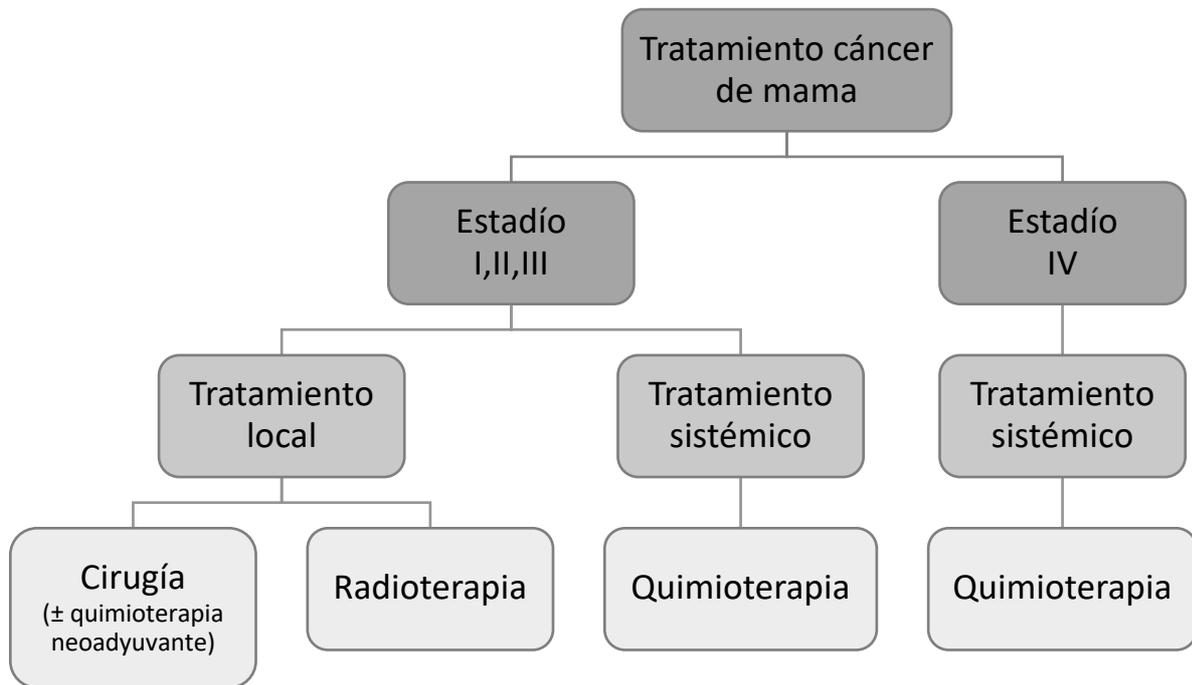


Figura 2. Esquema de tratamiento clásico.

TERAPIA HORMONAL

La terapia hormonal consiste en inhibir la acción estimuladora de los estrógenos a nivel tumoral. Esta inhibición puede lograrse por dos vías: bloqueando la producción de estrógenos o bloqueando la acción de estos a nivel celular. En el primer caso, hablamos de supresión ovárica e inhibidores de la aromatasa; en el segundo caso, podemos hablar de terapias SERM o SERD (10) (Fig. 3).

Se están utilizando las terapias hormonales en diferentes estadios y tipos de cáncer de mama. Se ha descrito que son útiles como tratamiento primario del cáncer de mama metastásico y en personas clínicamente inoperables. Igualmente, se ha descrito su papel como tratamiento adyuvante y neoadyuvante en cáncer de mama de estadios precoces. En ocasiones su uso implica combinación con tratamientos clásicos como la quimioterapia.

Si se compara la terapia hormonal con la quimioterapia, esta última tiene la ventaja de que actúa más rápidamente, pero también produce más efectos secundarios. Otro punto a favor de la terapia hormonal es que la respuesta del tumor es más sostenida y que tiene menor tasa de recaídas, lo que en ambos casos puede reflejar un aumento de la supervivencia. Sin embargo, no se puede generalizar pues la terapia hormonal no funciona en todos los tipos de cáncer de mama, únicamente aquellos tumores que expresen receptores hormonales van a verse beneficiados de la misma. Por ello es tan importante estudiar la presencia en las células tumorales de:

- El receptor de estrógenos (RE). En el 40-70% de los tumores mamarios se encuentra presente el RE α , que se considera el mejor predictor de respuesta a la terapia hormonal.
- El receptor de progesterona (RP) es un marcador predictivo de la actividad de RE y, por consiguiente, también tiene importancia a la hora de elegir el tratamiento del cáncer de mama.

La mejor respuesta al tratamiento hormonal se ha visto en tumores RE+/RP+ y la peor en tumores RE-/RP-, en los que ni siquiera se prueba esta terapia pues no van a obtener ningún beneficio de la misma. En el punto intermedio están los tumores RE-/RP+, que a efectos prácticos se asume una respuesta similar a los RE+/RP+; y los tumores RE+/RP-, que tienen menos sensibilidad a los SERM. (17)

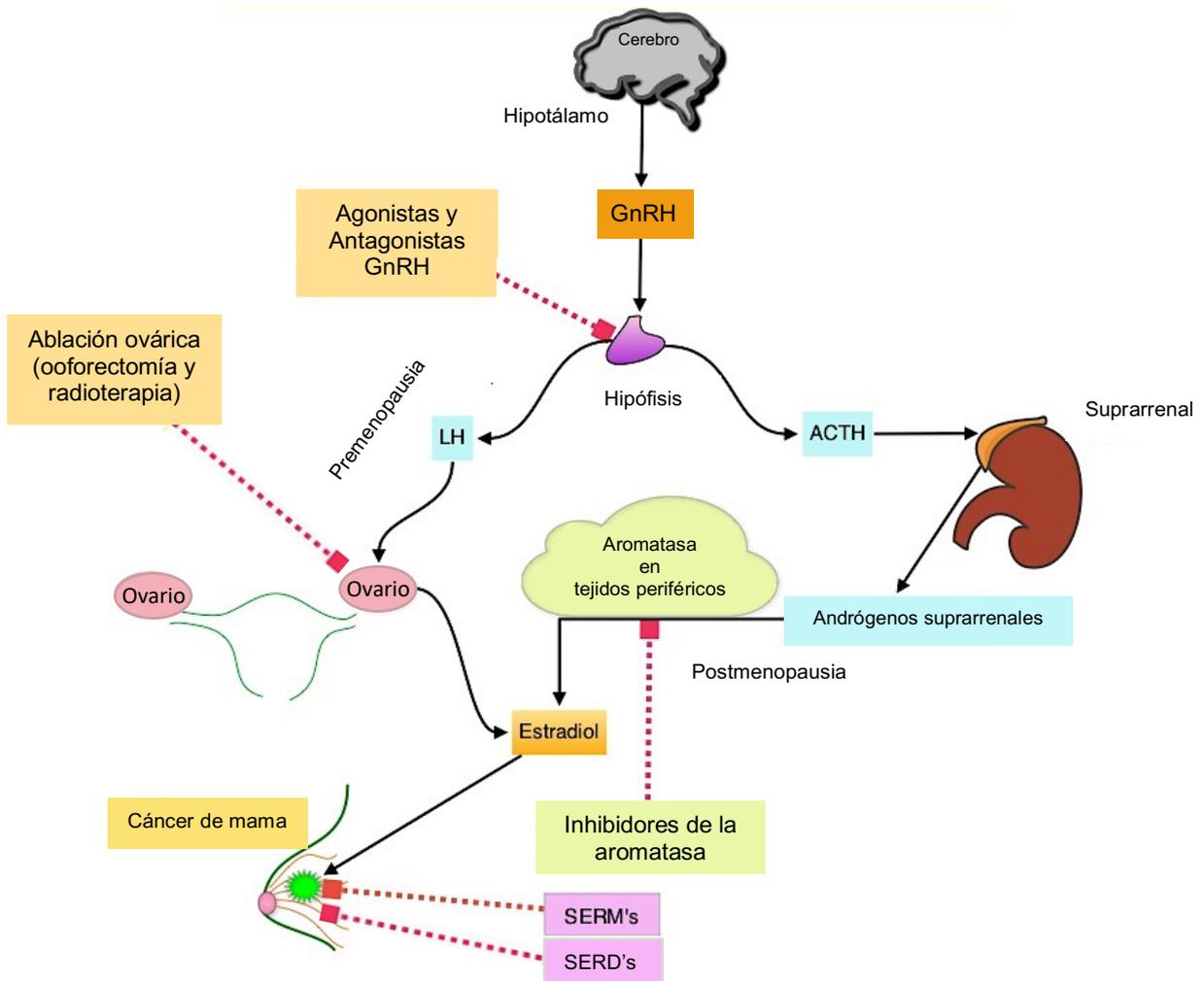


Figura 3. Resumen de la diana de actuación de las terapias hormonales del cáncer de mama. Modificado de (18)

SUPRESIÓN OVÁRICA

La supresión ovárica busca inhibir la función de los ovarios, con el fin de cesar su producción de estrógenos. Se puede conseguir por diversas técnicas:

- **Ooforectomía:** extracción quirúrgica.
- **Radioterapia ovárica.**
- **Análogos LH-RH (10).**

La supresión ovárica ha demostrado su utilidad en mujeres premenopáusicas, ya que en estas la principal fuente de estrógenos es el ovario. Sin embargo, parece no tener el

mismo efecto en mujeres con > 50 años, pues en ese caso otros tejidos como las glándulas suprarrenales, la grasa, el hígado, el músculo y el folículo piloso pasan a tener mayor participación en la síntesis hormonal (17).

Mediante la ooforectomía se busca la ablación de los ovarios. Al extraer quirúrgicamente ambos órganos reproductivos se consigue disminuir la producción de estrógenos de forma inmediata. Es pues, una técnica muy eficaz. Sin embargo, no está exenta de riesgos pues pese a que la técnica quirúrgica ha mejorado con los años y actualmente no presenta tasas tan elevadas de mortalidad, las pacientes siguen requiriendo someterse a anestesia general e ingreso hospitalario. Además, en este caso, la ablación conseguida es permanente, lo que conlleva una menopausia precoz en las mujeres. Esto puede aumentar otros riesgos asociados a bajos niveles de hormonas sexuales como son la osteoporosis o patología cardíaca, además de la pérdida de la fertilidad.

Una alternativa a la cirugía para conseguir la ablación ovárica sería la radioterapia. La ventaja de esta técnica es que se evitan los riesgos secundarios a la operación; sin embargo, la pérdida de la función ovárica sigue siendo permanente, por lo que se mantienen los riesgos asociados a una menopausia precoz. Igualmente, no están claras las consecuencias a largo plazo de la irradiación de la pelvis. El éxito de esta técnica va a depender de la dosis, la dosificación y la edad de las pacientes. En general, la disminución de la concentración de estrógenos es más lenta y variable en cada caso, por ejemplo, en menores de 35 años puede no haber respuesta o necesitar una dosis mayor para conseguirla (17) (19).

La ooforectomía y la radioterapia ovárica son parte del inicio histórico de la terapia hormonal, hoy en día se siguen utilizando debido a que son técnicas relativamente sencillas. Sin embargo, actualmente se tiende a preferir un tratamiento farmacológico que permita el bloqueo de la función ovárica de forma eficaz pero reversible (19).

Farmacológicamente se utilizan los análogos de LH-RH para inhibir el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal de forma que al no producirse LH o FSH, la concentración de estrógenos circulantes disminuye (20). Se ha visto que la eficacia clínica es similar a la ablación quirúrgica, con el beneficio de que su reversibilidad permite preservar la fertilidad, por ello, son especialmente útiles en mujeres jóvenes con buen pronóstico tumoral (21).

Dentro de este grupo de fármacos pueden diferenciarse los agonistas y los antagonistas de GnRH. El mecanismo de actuación de los agonistas GnRH, como Triptorelin, Goserelin o Buserelin, se basa en que su administración continua con el tiempo termina produciendo una desensibilización de los receptores de las células gonadotropas. Sin embargo, este mecanismo implica una estimulación inicial de dichos receptores y, por

consiguiente, una elevación inicial en los niveles de FSH y LH, que trae consigo efectos secundarios incómodos como los sofocos. El efecto deseado de inhibición hormonal tarda pues un par de semanas en producirse.

Por otro lado, los antagonistas GnRH, como Cetrorelix, actúan compitiendo por los receptores directamente, de forma que en este caso va a producirse una supresión de FSH y LH más rápida y sin la elevación inicial que mencionábamos en los agonistas; es decir, el efecto deseado llega antes y sin los efectos secundarios incómodos.

Además del efecto antitumoral que tiene la disminución del efecto estrogénico, propia de cualquier terapia hormonal, los análogos de LH-RH tienen un efecto antitumoral directo, pues inhiben el crecimiento de las células malignas independientemente de las hormonas. Esto explica por qué existen estudios que muestran respuesta a análogos de LH-RH en tumores triples negativos, en los que no encontramos RE o RP.

En la práctica clínica, los análogos LH-RH se utilizan generalmente en combinación con antagonistas estrogénicos (SERM o SERD) o con agentes quimioterápicos. Sin embargo, esto se debe a la falta de información que existe todavía sobre su actuación en solitario y no a que no sean efectivos. Se ha demostrado que añadir análogos LH-RH a dichas terapias disminuye la recurrencia del cáncer de mama, así como las muertes en caso de producirse la recurrencia.

Como se ha comentado, actualmente todavía es necesario recabar más información. Se deben realizar más estudios con el objetivo de comprender correctamente la actuación de los análogos de LH-RH y sus posibilidades terapéuticas. Pero, según los datos actuales, pueden considerarse una vía muy prometedora en el tratamiento de cáncer de mama (22).

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

En mujeres con >50 años, la mayor parte de los estrógenos se obtienen por la conversión de andrógenos a nivel suprarrenal. Esta conversión se realiza mediante la enzima aromatasa (17). Los inhibidores de la aromatasa son fármacos que inactivan dicha enzima, consiguiendo así disminuir los niveles estrogénicos (20).

En función del mecanismo por el que se produzca la inhibición de la enzima se diferencian los fármacos esteroideos como Exemestan, y los no esteroideos, como Anastrozol o Letrozol. Ambos tienen el mismo efecto final, su diferencia es que los esteroideos producen una inhibición irreversible, mientras que los no esteroideos una reversible. En casos en los que el tratamiento con un tipo de inhibidor de la aromatasa

falle, se puede probar y utilizar el otro tipo de inhibidor pues, sorprendentemente, no existe resistencia cruzada entre ambos y pueden llegar a ser eficaces (23).

Debido a su mecanismo de actuación, son los únicos fármacos utilizados que permiten disminuir la síntesis hormonal en mujeres postmenopáusicas. De hecho, en mujeres premenopáusicas su uso está contraindicado. Únicamente pueden ser pautados en mujeres con una supresión de la función ovárica en niveles significativos, lo que requiere alguno de los siguientes criterios:

- Ooforectomía bilateral.
- ≥ 60 años.
- Amenorrea ≥ 12 meses en ausencia de tratamiento y con niveles de FSH y estradiol dentro de rango menopáusico. Esto implica que no se consideran aptas a mujeres que estén en tratamiento con análogos LH-RH o con quimioterapia, pese a presentar amenorrea en la mayoría de los casos (24).

Se ha visto que los inhibidores de la aromatasa son un tratamiento muy eficaz en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estadíos avanzados, ya sea como tratamiento primario o tras fracaso de otras terapias hormonales (23).

Igualmente se ha visto su utilidad en estadíos precoces como parte del tratamiento adyuvante, incluso con una eficacia mayor que el tratamiento único con Tamoxifeno (SERM) (17). No está clara la pauta de administración en adyuvancia, existen estudios que demuestran que un tratamiento con inhibidores de la aromatasa puede sustituir al tratamiento con Tamoxifeno. Aunque en ningún caso debe prolongarse más de 5 años, pues dicha duración no ha demostrado beneficio mientras sí puede generar efectos no deseados. En otros estudios se recomienda su uso de forma complementaria, asociando 2-3 años de inhibidores de la aromatasa tras un tratamiento con Tamoxifeno completo (5 años) o prácticamente completo (3 años) (25). En cualquiera de los casos, el uso de inhibidores de la aromatasa dentro del tratamiento hormonal adyuvante ha demostrado reducir las recurrencias en comparación con el uso único de Tamoxifeno (20).

Por otro lado, se pueden utilizar estos fármacos como tratamiento neoadyuvante. Ya que se han asociado a una reducción en el tamaño tumoral, lo que permite realizar una cirugía conservadora de la mama (23). Especialmente se recomienda su uso en mujeres no aptas para el tratamiento con quimioterapia pues se ha visto que la respuesta tumoral es similar, con una toxicidad mucho menor. Actualmente, se requiere mayor número de estudios, para que esta recomendación se amplíe al resto de mujeres (26).

En general, estos fármacos son bien tolerados y solo producen algún efecto secundario de no mucha intensidad en mujeres postmenopáusicas y con enfermedad metastásica. Dentro de estos se incluyen sofocos, náuseas, vómitos, fatiga, mialgias, sequedad

vaginal o dolor de cabeza (23). Cabe mencionar otros efectos secundarios más peligrosos como son la pérdida de densidad mineral ósea (que se relaciona con índices mayores de osteoporosis y el aumento del riesgo de fracturas) la isquemia cardíaca y la hiperlipidemia (25).

SERM

SERM o *Selective Estrogen Receptor Modulators* son fármacos que, dependiendo del tejido diana, pueden tener una acción agonista estrogénico, antagonista o ambas (10). Existen principalmente tres fármacos comercializados dentro de este grupo, dos para el tratamiento del cáncer de mama (Tamoxifeno y Toremifeno) y uno para el de la osteoporosis (Raloxifeno).

Centrándonos en la parte oncológica, el más extendido en la práctica clínica es el Tamoxifeno (27). Este fármaco actúa en el organismo como una prodroga que debe pasar por el hígado para transformarse en su metabolito, que es el que tendrá efecto sobre el tumor. En este caso se ha encontrado una acción antagonista en el tejido mamario, pues el metabolito consigue bloquear los RE, de forma que en las células tumorales no permite que actúen los estrógenos (28).

Se ha demostrado que el uso de Tamoxifeno como terapia adyuvante, reduce el riesgo de recurrencia y aumenta la supervivencia a los 10 años. Siempre individualizando en cada caso, pues la respuesta al tratamiento varía mucho en función del porcentaje de receptores hormonales de las células tumorales (10). Cuanto mayor sea el porcentaje de receptores RE en el tumor, mejor será la respuesta; especialmente en casos en los que se acompañen de alto porcentaje de RP (29).

Terapias con Tamoxifeno se utilizan en mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama en cualquier estadio. En las mujeres postmenopáusicas, como se ha comentado en apartados anteriores, se prefiere la asociación de 2-3 años de Tamoxifeno, seguido de otros 2-3 años de Exemestan (inhibidor de la aromatasas); pues se ha visto que esta combinación mejora mucho la respuesta tumoral (10). Por otro lado, en mujeres premenopáusicas se administra un tratamiento de 5 años con Tamoxifeno, generalmente asociado a supresión ovárica. Esto se hace para evitar que, en estas mujeres, la inhibición de los RE por parte del Tamoxifeno pueda generar una elevación secundaria de los niveles de estradiol, pues ello disminuiría la eficacia del tratamiento hormonal (17).

Igualmente, se ha demostrado que el Tamoxifeno tiene un efecto de prevención del cáncer de mama. En mujeres sometidas a terapia adyuvante el riesgo de cáncer en la mama contralateral disminuye hasta en un 50%; manteniendo este efecto durante 5

años después del cese del tratamiento. Por ello, se propone el uso de Tamoxifeno en mujeres sin cáncer, pero con alto riesgo de desarrollarlo. Sin embargo, debido a que el fármaco puede producir serios efectos secundarios, se ha recomendado usar esta quimioprevención únicamente en mujeres premenopáusicas (28) (30).

Alguno de estos efectos secundarios, como son los sofocos, serán causados por el efecto antagonista del fármaco, concretamente el que ejerce sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Sin embargo, alguno de los otros efectos más graves, pueden ocurrir secundariamente a efectos agonistas. A nivel endometrial se ha visto que el uso de Tamoxifeno a largo plazo produce aumento del crecimiento celular, especialmente en mujeres postmenopáusicas. Esto se traduce en aumento del riesgo de cáncer de endometrio. Por suerte, al conocer este riesgo, las mujeres en tratamiento con Tamoxifeno son sometidas a controles ginecológicos periódicos, por lo que en la mayoría de los casos se hace un diagnóstico en fases tempranas de la enfermedad. Sin embargo, esto no evita que haya casos en los que los tumores sean especialmente agresivos.

Otro de los efectos secundarios más graves de este tratamiento es el aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas. Apareciendo clínicamente en forma de ACVA, TEP o trombosis venosa profunda. En un grado menos grave, el Tamoxifeno puede producir mayor incidencia de cataratas quirúrgicas y, a nivel endometrial, mayor incidencia de pólipos, atrofia cística e hiperplasia (29).

Por otro lado, tenemos el Toremifeno. Su eficacia es similar a la del Tamoxifeno, aunque su uso está restringido a cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, no se utiliza mucho dado que en estas pacientes se suele optar por tratamientos con inhibidores de la aromatasa o con Tamoxifeno, con los que se obtiene una mejor respuesta tumoral o de los que existe mejor conocimiento, respectivamente (27).

Si nos fijamos en los efectos secundarios, el Toremifeno también es similar al Tamoxifeno, salvo que en este caso no se ha encontrado evidencia de que el riesgo de cáncer de endometrio aumente (30).

Por último, el Raloxifeno es un SERM que tradicionalmente se utiliza como tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. No se utiliza en terapia adyuvante del cáncer de mama pues los estudios no muestran eficacia suficiente. Sin embargo, se está estudiando su posible uso como quimiopreventivo, especialmente porque este fármaco, al contrario que el Tamoxifeno, no cuenta con la desventaja del cáncer de endometrio como efecto secundario (27).

Cabe destacar que en la mayoría de los casos de cáncer de mama, con el tiempo se termina desarrollando resistencia al tratamiento con SERMs y que, hasta 1/3 de los

tumores, ni siquiera obtienen una respuesta inicial, pese a presentar RE. En dichos casos suele optarse por sustituir el tratamiento con inhibidores de la aromatasa o SERDs (30).

SERD

Los SERDs o *Selective Estrogen Receptor Down-regulators*, se incluyen también en el grupo de fármacos antiestrogénicos que, como los SERMs, actúan bloqueando los RE. La diferencia está, por un lado, en que los SERDs únicamente tienen una función como antagonistas y, por otro, que bloquean los receptores utilizando vías fisiológicamente diferentes, concretamente los SERDs los degradan (31). Su uso está menos extendido, se reserva para casos en los que, pese a tratamiento con Tamoxifeno, hay progresión tumoral. Especialmente en mujeres postmenopáusicas, en las que su efecto va a ser mayor (10).

Dentro de este grupo de fármacos únicamente hay disponible para uso clínico el Fulvestrant (31). Se ha demostrado una eficacia similar a los inhibidores de la aromatasa o al Tamoxifeno en cáncer avanzado, incluso puede ser utilizado como segunda línea tras cualquiera de los dos. Siguen haciéndose ensayos clínicos para evaluar la mejor estrategia terapéutica del Fulvestrant, así como para valorar su uso en otros estadios de la enfermedad (20).

Dado que solo se ha observado la función de antagonista estrogénico, terapias con este fármaco no van a aumentar el riesgo de cáncer de endometrio (32).

RESISTENCIA A TERAPIA HORMONAL

Se ha descrito la existencia de resistencia a tratamientos con Tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa. Se ha visto que en muchos casos las mujeres con cáncer de mama en estadio avanzado no responden a terapias con estos fármacos o hay una recidiva tumoral tras las mismas.

Se cree que el desarrollo de la resistencia a las terapias hormonales tiene que ver con: mutaciones en los RE que permiten su activación sin necesidad de estimulación estrogénica, hipersensibilidad de los RE, aumento en los coactivadores o disminución de los correpresores y modificación de la vía de acción del RE secundaria a HER2 o EGFR. Los tumores RE+ HER2+, presentan mayores tasas de resistencia a Tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa; se propone que esto esté debido a que las propias moléculas HER2 y EGFR sean capaces de modificar los RE, a través de vías molecularmente complejas.

En los casos en los que se ha combinado la terapia hormonal con terapia dirigida contra HER2, se ha comprobado que el tiempo libre de enfermedad aumenta, por lo que parece que una vía de evitar o reducir la resistencia a terapia hormonal puede ser combinar ambos tipos de tratamiento (13).

Para casos en los que ya se ha producido la recidiva tumoral tras el tratamiento con hormonoterapia se propone el uso de la asociación de Everolimus e inhibidores de la aromatasa (Exemestran o Letrozol). Everolimus es un fármaco inhibidor de mTOR (quinasa que forma parte del proceso de crecimiento y proliferación celular que es utilizado por el tumor en su propio beneficio), lo que le confiere efectos antiangiogénicos y es utilizado como inmunosupresor en otras patologías como rechazo de trasplantes de órgano sólido. Se ha visto que la combinación de estas dos terapias tiene un efecto sinérgico en la inhibición tumoral, permitiendo que el inhibidor de la aromatasa aumente su efectividad. No obstante, solo debe pautarse en caso de tumores con receptores hormonales + y HER2- (20) (33).

TERAPIA DIRIGIDA

La oncología es uno de los ámbitos de la medicina en mayor desarrollo científico, con la intención de entender mejor el proceso tumoral y obtener nuevas vías de tratamiento. La terapia dirigida es uno de los últimos y más importantes avances conseguidos. Consiste en generar inhibidores farmacológicos específicos para moléculas importantes en el desarrollo y progresión tumoral. De forma que, logra aumentar el efecto antiproliferativo y citotóxico sobre las células malignas y, a la vez, disminuir los efectos colaterales sobre células sanas, pues actúa específicamente sobre factores sobre-expresados en las células tumorales.

Existen diferentes dianas dentro de la terapia dirigida:

- **EGFR** (*Epidermal Growth Factor Receptor*), también denominado HER1. Se trata de un factor esencial para el desarrollo epitelial y proliferación celular en la fase de organogénesis. Se ha visto que muchos tumores sólidos tienen sobre-expresado este factor, pues les permite mayores tasas de crecimiento.
- **HER2** (*Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2*) es una proteína de membrana de la misma familia que EGFR, que actúa favoreciendo la proliferación y supervivencia celular. Se encuentra sobre-expresada en hasta el 25-30% de los tumores mamarios.
- **VEGF** (*Vascular Endothelial Growth Factor*) es un factor de estimulación de la angiogénesis muy potente. Su expresión y la de su receptor se produce secundariamente a señales de hipoxia celular, algo muy común en los tumores en desarrollo. Actuar sobre esta diana implica disminuir el excesivo aporte de nutrientes y oxígeno a las células tumorales, dificultando su progresión.

Lógicamente, la efectividad de la terapia dirigida depende del porcentaje de células tumorales que utilicen estos factores durante su desarrollo. Gracias a las técnicas de inmunohistoquímica y FISH, se puede estimar este porcentaje y, así, decidir si la terapia es adecuada para cada paciente con cáncer de mama (34).

Dentro de los tratamientos dirigidos específicamente contra las dianas descritas, se diferencia terapia “extracelular” (anticuerpos monoclonales) e “intracelular” (inhibidores de la tirosina-quinasa) (20).

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas fabricadas gracias a técnicas de biología molecular. El nombre que se les da, en parte, describe su origen y estructura: todos estos fármacos van a finalizar en “mab”, que en inglés significa *monoclonal antibody* (anticuerpo monoclonal en español). Y, delante de este sufijo, va a aparecer la letra “o” cuando la molécula proviene del ratón, la sílaba “xi” cuando es quimérico (mezcla entre humano y otra especie), la sílaba “zu” cuando es humanizado (casi toda la molécula es humana) o la letra “u” cuando es enteramente humano. En la práctica esta denominación es útil de cara a valorar el grado de inmunogenicidad del anticuerpo. Solo con el nombre puede saberse el origen del anticuerpo, siendo conscientes de que cuanto mayor porcentaje de la molécula sea humana, menor inmunogénica es y mejor tolerada será.

Dentro del ámbito de la oncología, se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales que actúan sobre cada una de las dianas moleculares descritas anteriormente. La implementación de estos tratamientos ha supuesto un aumento en la respuestas clínicas de forma significativa, así como un aumento del tiempo libre de enfermedad. Sin embargo, siguen existiendo limitaciones:

- No se ha visto que su uso se traduzca en aumento significativo de las tasas de supervivencia total de los pacientes.
- Un alto porcentaje de pacientes no van a responder a la terapia dirigida o va a desarrollar resistencia en un periodo corto de tiempo. Esto implica que en esos casos o no se consigue el objetivo de aumentar el tiempo libre de enfermedad, o este aumento solo dura semanas o meses.
- Se trata de terapias económicamente muy costosas, sobre todo si se comparan con los medicamentos tradicionales (quimioterapia). Esto, junto con los puntos anteriores, ha llevado a que los sistemas o las empresas sanitarias aumenten los requisitos necesarios para poder aplicarlos como parte de la terapia.

Sin embargo, pese a las limitaciones, el uso de anticuerpos monoclonales contra tumores sólidos está en ascenso. Existen diferentes anticuerpos monoclonales comercializados para su uso en los distintos tipos de tumores sólidos. Los principales fármacos y sus indicaciones vienen resumidas en la *Tabla 2 (34)*.

BLANCO TERAPÉUTICO	NOMBRE	INDICACIÓN
EGFR	Cetuximab	Colon, cabeza y cuello, pulmón
	Panitumumab	Colon
	Nimotuzumab	Cabeza y cuello, glioma, nasofaríngeo
HER2	Trastuzumab	Mama, gástrico, unión gastroesofágica
	Pertuzumab	Mama
	Trastuzumab Emtansina	Mama
VEGF	Bevacizumab	Colon, ovario, pulmón
CTLA-4	Ipilimumab	Melanoma
	Tremelimumab	Melanoma, colon y recto, hepatocelular, riñón

Tabla 2. Anticuerpos monoclonales y su uso en el tratamiento de tumores sólidos.

Concretamente, si nos centramos en el tratamiento del cáncer de mama, vamos a ver la aplicación de anticuerpos contra HER2 (34). Como se comentó al comienzo del trabajo, en el estudio inmunohistoquímico que sirve para clasificar molecularmente los tumores mamarios, se engloba la búsqueda de Her-2/neu. Incluir esto dentro del estudio nos permite valorar la respuesta que va a tener el tumor a la terapia dirigida, además de valorar el pronóstico tumoral.

Aproximadamente un 30% de las pacientes con cáncer de mama tienen sobreexpresado HER2, lo que se relaciona con un tipo de tumor con peor pronóstico. Con el desarrollo de anticuerpos específicos contra HER2, se abre una vía de tratamiento para estas pacientes (35).

El fármaco más importante en este grupo es el Trastuzumab. Un anticuerpo monoclonal de tipo humanizado, que se une al receptor HER2 a nivel de la superficie de membrana y bloquea su activación. De esa forma se consigue un efecto antiproliferativo y proapoptótico (20). Además, el fármaco tiene un efecto independiente de citotoxicidad, ya que estimula la lisis tumoral por parte de las células inmunes (35). En conjunto ambos efectos consiguen que aumente el período libre de enfermedad y la supervivencia de las pacientes (34).

En la práctica clínica, Trastuzumab se utiliza en cáncer de mama HER2+, en cáncer gástrico metastásico HER2+ y en adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER2+

(34). Normalmente se pauta como tratamiento adyuvante junto con quimioterapia, pues se ha visto que esta combinación obtiene mejores resultados clínicos que el uso de quimioterapia de forma aislada (35). Así mismo, puede utilizarse Trastuzumab individualmente como parte del tratamiento sistémico del cáncer metastásico en mujeres que ya hayan recibido quimioterapia anteriormente. Aunque, como monoterapia únicamente va a ser efectivo en caso de que la expresión de HER2 en el tumor sea 2+ o 3+, puntuación que se puede obtener al realizar el estudio inmunohistoquímico y la técnica FISH.

Igualmente, cuando en la inmunohistoquímica, se observa que el tumor es RE+/RP+ debe valorarse que existan factores asociados para poder administrar Trastuzumab. Estos factores implican un riesgo adicional alto y serán: diseminación a ganglios linfáticos, tamaño tumoral >2cm, estadio II o III y/o edad <35 años. Por tanto, existen muchos casos en los que aún siendo HER2+, las mujeres no van a ser subsidiarias de esta terapia.

Y, aún siendo subsidiarias, existen también muchos casos en los que los tumores no van a responder o van a desarrollar resistencia al tratamiento en poco tiempo. No se conoce del todo la razón de esta resistencia, pero se presupone que se debe a una asociación de factores: expresión de formas incompletas de HER2 (a las que el anticuerpo no es capaz de unirse), activación de la cascada de señalización propia de HER2 por otra vía aberrante (aunque el receptor en sí no se active porque se lo impide el anticuerpo), la expresión de otros receptores inductores de proliferación en la célula tumoral (un ejemplo sería IGF-1) y presencia de carbohidratos y glicoproteínas muy grandes en la membrana plasmática de la célula tumoral, que impiden que el anticuerpo pueda contactar con HER2 y actuar.

Pese a que las terapias dirigidas buscan precisamente aumentar el efecto antitumoral sin aumentar la afectación de células sanas, seguimos encontrando efectos adversos en el uso de Trastuzumab. El principal efecto va a ser la cardiotoxicidad, pues genera una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda. Por suerte no se produce en un gran número de pacientes, aun así, se debe ser cuidadosos porque es una condición potencialmente grave que puede conducir a fallo cardíaco congestivo. En un grado más leve, este tratamiento puede producir escalofríos, fiebre, dolor de cabeza o dolor en la zona tumoral, náuseas, vómitos, mareos, debilidad, presión sanguínea baja, urticaria y falta de aliento.

En los últimos años se ha desarrollado un fármaco derivado del anterior, el Trastuzumab Emtansina. Que no es más que la conjugación entre el anticuerpo Trastuzumab y el agente quimioterápico DM1 (34). DM1 es una droga que interfiere en la división celular gracias a la depolimerización de microtúbulos (36). La principal ventaja de utilizar estos compuestos conjuntamente es que, una vez el fármaco contacta con las células

tumorales, libera en su interior el quimioterápico DM1, haciendo que su acción citotóxica solo afecte al tumor y deje de lado a las células sanas (37).

Las indicaciones clínicas van a ser, por un lado, mujeres en estadios metastásicos con recidiva tumoral tras tratamiento con Trastuzumab más un taxano (quimioterápico). Y, por otro lado, en estadios precoces, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2+ que, pese al uso de neoadyuvancia, tras la cirugía mantienen enfermedad residual en mama o ganglios linfáticos (36). Los estudios realizados en ambos casos demuestran que este tratamiento aumenta el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia de las pacientes. Respecto a los efectos adversos, se describen únicamente de tipo leve y, de hecho, solo con la modificación de la dosis, el paciente puede continuar con el tratamiento (38) (39).

El Pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre HER2 y, por tanto, puede ser utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. En este caso va a actuar de forma diferente a Trastuzumab, pues se une a otro dominio extracelular de HER2 a través del cual consigue bloquear la unión de este receptor con otros de su misma familia (EGFR, HER3 y HER4). Al final lo que consigue es igualmente un efecto antiproliferativo, pero bloqueando vías de señalización celular distintas.

Puede ser utilizado en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico que no hayan recibido otros tratamientos y siempre asociándolo a Trastuzumab y quimioterapia. Igualmente, se plantea como posible tratamiento para las pacientes que desarrollan resistencia a Trastuzumab (34).

INHIBIDORES DE TIROSINA-QUINASA

Los inhibidores de la tirosina-quinasa son fármacos que actúan sobre la parte intracelular de las moléculas diana de la terapia dirigida. En el tratamiento del cáncer de mama se ha desarrollado un fármaco, el Lapatinib. Su acción consiste en inhibir de forma reversible tanto HER2 como EGFR, actuando sobre su dominio tirosina-quinasa. Su uso se limita a pacientes que hayan desarrollado resistencia a Trastuzumab (20).

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia es otro de los tratamientos con mayor desarrollo durante los últimos años. Se basa en incrementar la respuesta del sistema inmune sobre las células malignas y potenciar así que sea el propio organismo el que destruya el tumor. Existen diferentes técnicas disponibles, muchas de las cuales siguen en estudio (40).

A medida que avanza el desarrollo de un cáncer de mama, el sistema inmune va a tener un cambio en su respuesta. En las fases más tempranas, con la aparición de células aberrantes, se van a generar mecanismos de inflamación aguda que activan el sistema inmune innato. En esta fase se puede ver sobre todo un aumento de células presentadoras de antígeno (células dendríticas) y de linfocitos T, que atacan al tumor intentando destruirle. Sin embargo, las células tumorales desarrollan diferentes vías con las que evitan ser atacadas y se alarga por ello la respuesta inflamatoria, pasando a una fase crónica de la misma. En esta segunda fase, se desarrolla un microambiente tumoral que promueve la inhibición inmunológica, de forma que el tumor puede seguir creciendo libremente. Dentro de todo este proceso de cambio en la respuesta inmune, se han estudiado diferentes dianas para la inmunoterapia (41).

Se están desarrollando fármacos que actúen fomentando la respuesta a antígenos tumorales, ampliando las señales estimuladoras o disminuyendo las señales inhibitoras (40). En cualquier caso, se busca incrementar o reparar el sistema inmune para obtener una respuesta más específica e intensa contra las células malignas (42).

Para poder actuar contra el cáncer, los linfocitos T necesitan, por un lado, contactar con los antígenos tumorales (moléculas en las células malignas con capacidad inmunogénica), siendo necesaria la intervención de las células presentadoras de antígeno para conseguirlo. Y, por otro lado, recibir señales estimuladoras que potencien su activación. Como se ha comentado, parte de las técnicas de la inmunoterapia van a buscar fomentar estos dos aspectos.

Además existen otro tipo de señales con el efecto contrario, inhibición de la célula T. El organismo las ha desarrollado para evitar que la hiperactividad de los linfocitos dañe a las células sanas; pero, las células tumorales en ocasiones se aprovechan de este mecanismo para aumentar la inhibición inmunitaria y poder seguir desarrollándose sin ser atacadas; es por ello que se han desarrollado terapias que buscan bloquear este efecto, para evitar que el tumor lo utilice (40).

A continuación comentaremos las principales vías de inmunoterapia estudiadas hasta ahora y la propuesta para su utilización en la práctica clínica.

VACUNAS CONTRA EL CÁNCER

Gracias a las vacunas se puede introducir en el organismo un antígeno relacionado con moléculas propias de la célula tumoral, de forma que, se logra que haya una respuesta inmune contra el tumor más específica (Fig. 4). O bien, se puede aumentar la activación de las células dendríticas, para que la respuesta inmune contra el tumor sea más intensa (40) (43). Además se ha planteado la posibilidad de que con esta terapia se consiga una respuesta mantenida en el tiempo gracias a la capacidad de memoria que tiene el sistema inmune, consiguiendo que la disminución en el riesgo de recidiva permanezca tras finalizar el tratamiento (44).

Debido a que en muchas ocasiones el sistema inmune del paciente está debilitado, suele añadirse un adyuvante a la vacuna, es decir, un agente inmunológico o farmacológico que potencie el efecto (40).

VACUNAS ANTÍGENO-ESPECÍFICAS

Se pueden encontrar muchas moléculas sobre-expresadas en las células tumorales debido a que forman parte de una vía beneficiosa para la carcinogénesis y el tumor se aprovecha de ello. Algunas de estas moléculas van a ser las que han utilizado como dianas de las vacunas (43). Concretamente en el cáncer de mama se están estudiando vacunas contra HER2 y contra MUC1, en diversos ensayos clínicos.

Hasta la fecha la vacuna con mayor desarrollo es Nelepepimut-S, una vacuna HER2-específica, que combina el dominio extracelular E75 de la molécula HER2 con el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Se ha visto que la toxicidad de este tratamiento es baja y que es eficaz aumentando la respuesta del sistema inmune, concretamente de los linfocitos T CD8+.

Los estudios realizados han probado la vacuna como adyuvante en cáncer de mama HER2+ con metástasis ganglionares o sin ellas pero con alto riesgo de desarrollarlas. Y los resultados obtenidos muestran una disminución en el porcentaje de recurrencias y un aumento en el tiempo libre de enfermedad. De forma inesperada, se ha visto que este aumento es mayor en el grupo de pacientes con una sobre-expresión de HER2 no muy intensa, todavía no se llega a comprender el por qué de este efecto (44).

Sin embargo, en estos estudios la memoria inmune solo duraba 6 meses tras el fin del tratamiento, por lo que se propone administrar una dosis de recuerdo tras dicho periodo para intentar aumentar la duración de la respuesta.

Nelepepimut-S no es la única vacuna HER2-específica estudiada. También se ha combinado GM-CSF con el dominio GP2 de HER2, en este caso en comparación con monoterapias de GM-CSF; los resultados muestran un beneficio del tiempo libre de enfermedad en el grupo con la combinación. Otro dominio de HER2 estudiado ha sido AE37. En este caso, la vacuna buscaba estimular los linfocitos T CD4+, pues se ha propuesto que con su activación conseguiremos igualmente una respuesta de los linfocitos T CD8+ de forma secundaria. En los estudios realizados con este dominio hasta la fecha se observa una disminución del riesgo de recidiva tumoral (45).

Por otro lado, tenemos las vacunas MUC1-específicas. La mayor parte de las células del cáncer de mama van a presentar MUC1, una mucoproteína cuya expresión alterada favorece el desarrollo de carcinomas epiteliales pues aumenta la adhesión celular, regula las señales de crecimiento celular y bloquea las señales apoptóticas (40). La principal vacuna estudiada contra este antígeno tumoral es Theratope, probada en pacientes con cáncer metastásico. En los estudios clínicos realizados no se ha visto beneficio en el uso de la vacuna de forma aislada, pero sí cuando se asocia a terapia hormonal, en cuyo caso hay un aumento en la supervivencia y en el tiempo hasta la progresión tumoral.

Las vacunas antígeno-específicas siguen siendo una terapia en desarrollo, que por ahora no pueden ser utilizadas en la práctica clínica. Sin embargo, dado los resultados positivos obtenidos en los estudios, es un campo abierto de la inmunoterapia (45).

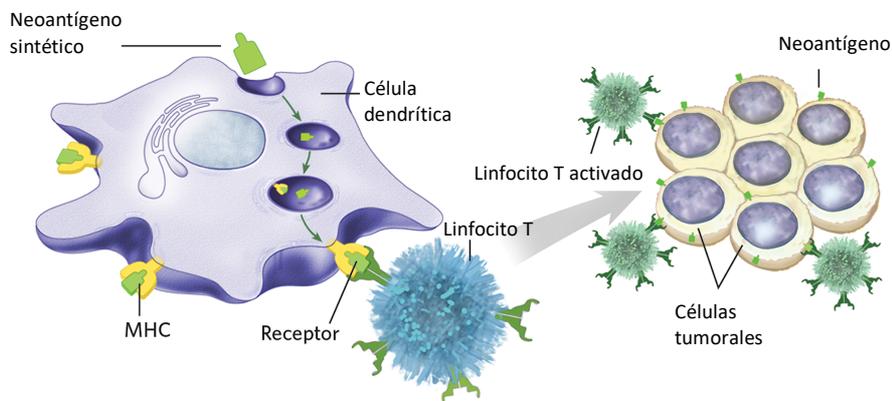


Figura 4. Esquema de vacunas antígeno-específicas. Modificado de (46)

VACUNAS DE TERAPIA CELULAR

Las vacunas de terapia celular son un tipo de vacunas que contienen células dendríticas con una acción anti-tumoral más específica. Esto se consigue gracias a la presentación

ex vivo de antígenos de las células tumorales a células dendríticas obtenidas del propio paciente con anterioridad. Una vez adquieren la especificidad, las células dendríticas son reintroducidas en el organismo a través de la vacuna (40) (44) (Fig. 5).

Lapuleucel-T es una vacuna de terapia celular que actúa contra HER2, probada en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico. En los estudios se obtuvo buena tolerancia de la vacuna y se observó una proliferación de los linfocitos T con capacidad anti-HER2.

Otra posible diana utilizada en vacunas de terapia celular es p53, un gen mutado en muchas células tumorales que se asocia a cáncer de mama más agresivo y con peores tasas de supervivencia de las pacientes. Hasta ahora los estudios realizados en pacientes parecen obtener una respuesta positiva, pero aún están en fases iniciales de desarrollo (40).

Igualmente, se han planteado ensayos clínicos que utilizan vacunas de terapia celular directamente sobre las lesiones tumorales, en los que se propone que su uso en estadíos iniciales puede producir mayores tasas de regresión tumoral (44).

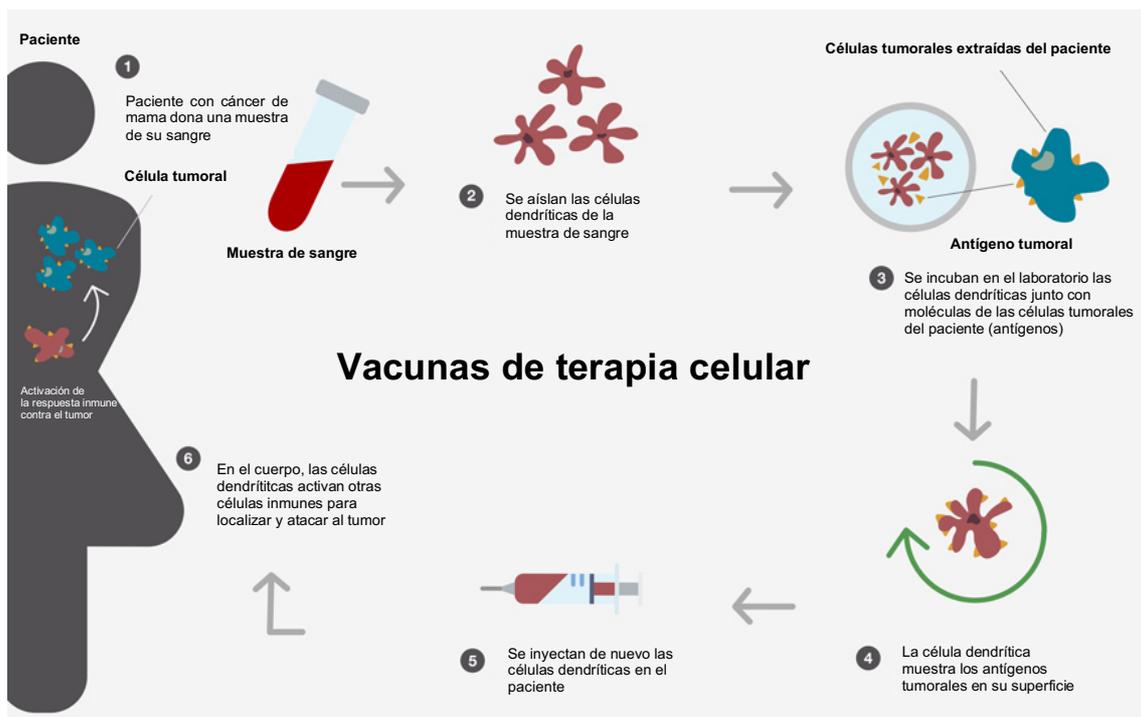


Figura 5. Resumen vacunas de terapia celular. Modificado de (47)

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Los anticuerpos biespecíficos son un tipo de anticuerpo que contiene dos dianas moleculares diferentes (los anticuerpos normales, solo contienen una). Es decir, son anticuerpos capaces de unirse simultáneamente a diferentes antígenos.

Como se ha comentado, para poder activarse, los linfocitos T necesitan unirse a un antígeno y además recibir señales estimuladoras. Estas señales las obtienen a través de la acción sobre receptores presentes en sus membranas celulares. Los anticuerpos biespecíficos sintetizados en la inmunoterapia van a tener un brazo que se une al antígeno tumoral (para presentárselo al linfocito) y otro brazo que se une a los receptores activadores del linfocito (para iniciar la respuesta citolítica antitumoral).

Actualmente en el mercado hay disponibles anticuerpos biespecíficos para otros tipos de cáncer, concretamente Catumaxomab en el tratamiento de ascitis malignas y Blinatumomab en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda. Por ello, se han abierto líneas de investigación en el cáncer de mama, un ejemplo es el Ertumaxomab. Este anticuerpo biespecífico se une simultáneamente al antígeno HER2 y a la molécula linfocitaria CD3. Todavía está en fases tempranas de desarrollo (estudios preclínicos y ensayo clínico en fase I), pero hasta ahora los resultados son buenos y se plantea que en el futuro pueda ser un tratamiento útil para cáncer de mama HER2+ en estadios avanzados o en estadios tempranos con resistencia a Trastuzumab (40).

CHECKPOINTS INMUNITARIOS

En algunos tipos de células, como las células inmunes, van a encontrarse los puntos de control inmunitario, generalmente denominados *checkpoints*. Consisten en moléculas que juegan un papel importante dentro de la modulación fisiológica de la respuesta inmune: generan señales inhibitorias en los linfocitos y resto de células inmunitarias con el fin de evitar que su actuación sea desproporcionada.

Como se ha comentado, en el proceso de desarrollo de un tumor, algunas células cancerígenas adquieren la capacidad de inhibir al sistema inmune, en ocasiones lo hacen gracias a que desarrollan las moléculas propias de los *checkpoints*. Con la inmunoterapia han buscado producir fármacos que bloqueen dichas moléculas y así disminuir las señales inhibitorias y obtener una respuesta linfocitaria mayor. Esta estrategia se ha probado en ensayos clínicos sobre pacientes con diferentes tumores sólidos como el melanoma, el cáncer de vejiga, el cáncer de riñón, el cáncer de pulmón de célula pequeña o el cáncer de mama, y parece ser muy prometedora. Concretamente en el cáncer de mama se está investigando inhibir las siguientes vías: CTLA-4, PD-1/PDL-1 y LAG-3 (40).

INHIBIDORES CTLA-4

CTLA-4 es una proteína de membrana capaz de actuar sobre los linfocitos T. Existen dos anticuerpos monoclonales dentro de este grupo autorizados para su uso clínico. El primero es Ipilimumab. Un anticuerpo de tipo humano que se une de forma específica a CTLA-4 y bloquea su función (Fig. 6). En un primer momento se desarrolló para pacientes con melanoma irrecusable o metastásico; sin embargo, se está estudiado para otros tumores como el cáncer de mama, próstata, pulmón, riñón o linfoma, aunque por ahora de forma restringida a pacientes con estadio avanzado.

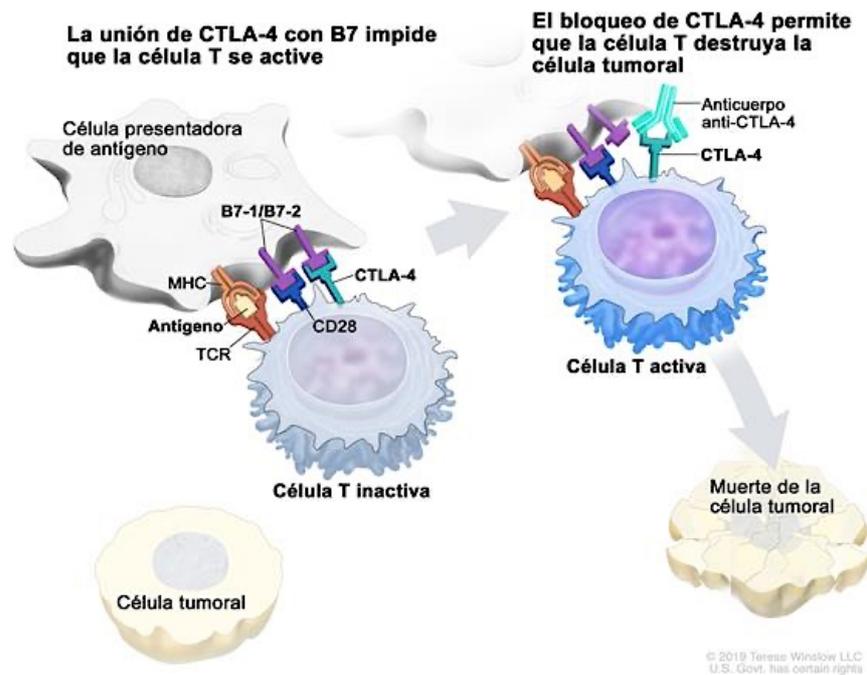


Figura 6. Esquema actuación Inhibidores CTLA-4. (9)

Además de bloquear las señales inhibitorias de CTLA-4, Ipilimumab impide otro de los mecanismos principales de la inmunorregulación: actúa sobre los linfocitos T reguladores, bloqueando la inducción de cambios fenotípicos que producen sobre las células presentadoras de antígenos (recordemos que estas células son esenciales para una correcta respuesta tipo T). En definitiva, independientemente del mecanismo regulador, los ensayos realizados con este anticuerpo demuestran un aumento del tiempo libre de enfermedad y de la supervivencia de las pacientes de forma significativa.

Sin embargo, también se ha visto que los pacientes que reciben esta terapia tienen elevado riesgo de obtener respuestas autoinmunes dañinas contra los tejidos sanos, las que se han denominado IRAE (*Immune-Related Adverse Event*). El problema es que CTLA-4 es una molécula que bloquea los linfocitos de muchos tejidos, no solo del

tumoral, por lo que su inhibición va a permitir respuestas inmunes exageradas. Los efectos descritos incluyen síntomas cutáneos (erupción, prurito y vitíligo), gastrointestinales (colitis y diarrea), uveítis, hepatitis, tiroiditis e hipofisitis. Generalmente estos efectos adversos se producen al comienzo del tratamiento, pero no necesariamente es así; existen casos en los que se producen más tardíamente e incluso una vez finalizada la terapia.

Dependiendo del tipo y la severidad del IRAE se valorará si es necesario suspender el Ipilimumab o si, por el contrario, puede mantenerse asociando fármacos sintomáticos, generalmente corticoides o inmunosupresores como ciclosporina, infliximab o micofenolato. Se ha comprobado que la administración de estos fármacos no va a interferir en la capacidad anti-tumoral del anticuerpo monoclonal.

En el estudio de la respuesta del cáncer de mama al Ipilimumab se ha visto que las personas con IRAE más intensas y severas son también las que mejor respuesta tumoral asocian. Se debe ser consciente de que la valoración de la respuesta a este tratamiento no va a ser igual que en otros tipos de terapia como terapia dirigida o quimioterapia; pues va a poder verse al principio un crecimiento tumoral, que será únicamente aparente, y más tardíamente y pese a este crecimiento inicial, hay una respuesta parcial o total más duradera.

El otro anticuerpo monoclonal contra CTLA-4 es Tremelimumab. Que se diferencia con el Ipilimumab en los tumores para los que está siendo estudiado: melanoma metastásico (en este fármaco no hay aprobación todavía), cáncer metastásico de colon y recto, cáncer de pulmón, de riñón, hepatocelular y de mama. Se encuentra aún en fases de desarrollo muy tempranas (más que el Ipilimumab), pero parece que los resultados sugieren que pueda convertirse en poco tiempo en una posibilidad terapéutica (34).

INHIBIDORES PD-1/PD-L1

PD-1 o *programmed cell death-1* es un receptor expresado en los linfocitos T cuando se activan. Se puede unir a dos ligandos PD-L1 y PD-L2, pero en el proceso tumoral va a ser más importante el primero, pues su sobreexpresión permite a las células malignas inhibir la respuesta inmune normal. En los diferentes ensayos clínicos desarrollados se ha comprobado que el cáncer de mama en estadio metastásico responde a anticuerpos monoclonales contra PD-L1 (Avelumab y Atezolizumab) y contra PD-1 (Nivolumab y Pembrolizumab) (41) (Fig. 7).

Se asume que la respuesta clínica a la inhibición de PD-1/PD-L1 depende del grado de expresión de PD-L1 que presenten las células, que en el caso del cáncer de mama afecta

al 20-30% de las pacientes. Sin embargo, también existen datos de respuesta en pacientes con PD-L1 negativo (40).

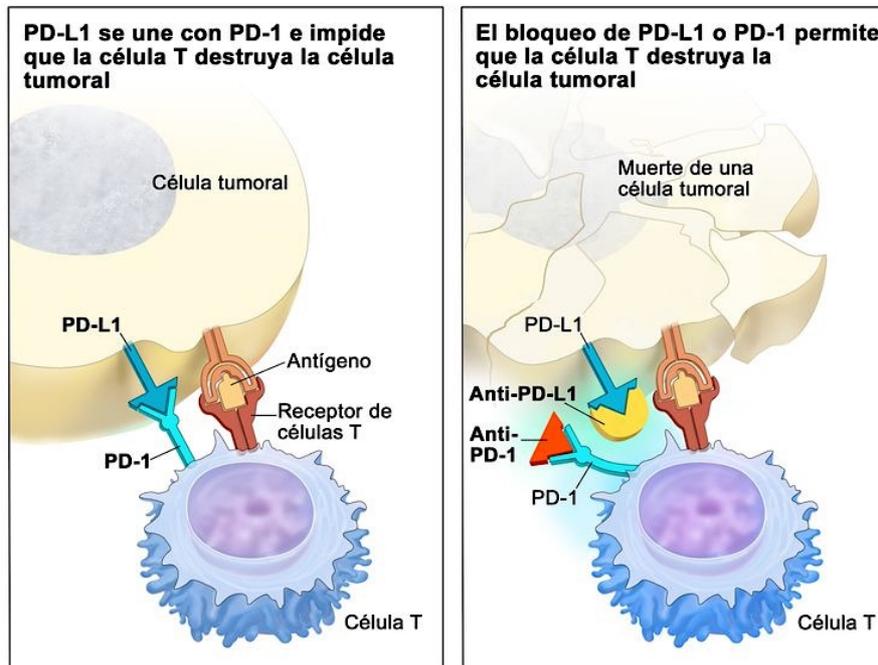


Figura 7. Esquema actuación inhibidores PD-1/PD-L1. (9)

Los anticuerpos sintetizados contra PD-L1 (Avelumab y Atezolizumab) se han valorado como tratamiento para múltiples tipos de tumor, incluyendo los de origen mamario, con resultados prometedores. Se ha observado respuesta en todos los subtipos tumorales del cáncer de mama, aunque con una clara superioridad en caso del subtipo triple negativo. Es por esto que la mayoría de los ensayos clínicos activos actualmente se basan en pacientes con cáncer triple negativo (41). Igualmente, se ha observado que la eficacia clínica de los pacientes es menor en caso de haber recibido ciclos de quimioterapia previamente.

Respecto a los efectos secundarios, estos anticuerpos monoclonales parecen producir solo síntomas leves como fatiga, náuseas o síntomas relacionados con la infusión IV del fármaco.

Nivolumab es el primer anticuerpo contra PD-1 producido y el primero en obtener aprobación para su uso clínico, concretamente para estadios metastásicos de cáncer de pulmón de célula no pequeña y melanoma (40). Del mismo modo, Pembrolizumab ya ha obtenido la aprobación para su uso en dichos tipos de tumores y, además, ha mostrado posibilidades terapéuticas en ensayos con cáncer de mama. Se sigue investigando sus posibles aplicaciones en terapia adyuvante, neoadyuvante y en combinación con

quimioterápicos; principalmente centrándose en tumores tipo triple negativo pues es en los que mayor efecto se espera (41).

Respecto a los efectos adversos tipo IRAE, propios de estas técnicas de inmunoterapia, no vamos a encontrar la misma intensidad que comentábamos en la inhibición CTLA-4. Se propone que este efecto sea debido a que PD-L1 se encuentra en menor número de células que CTLA-4, dado que solo se expresa en la inflamación activa. Quedando PD-L1 en las pacientes de cáncer de mama casi confinado a las células tumorales (40).

TERAPIA CON LAG-3

LAG-3 (*Lymphocyte activation gene-3*) es un receptor del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II que se expresa en los linfocitos T activados, en las células dendríticas y en las células natural killer. Su efecto sobre los linfocitos T es similar al de CTLA-4 y PD-1, añadiendo un aumento de la función inhibidora de los linfocitos T reguladores y la actuación sobre la maduración de las células dendríticas.

Por estas características, se ha valorado LAG-3 como una posible diana de la inmunoterapia y se han comenzado estudios con una combinación entre quimioterapia (Paclitaxel) e IMP321 (una forma soluble de LAG-3 que produce la activación de las células presentadoras de antígenos). El uso de esta combinación en mujeres con cáncer de mama metastásico induce un incremento significativo en las células presentadoras de antígeno activadas, así como, en el número de células natural killer y de linfocitos T CD8+ memoria. Sin embargo, se deben completar más ensayos clínicos para valorar su introducción a la práctica clínica (40).

ANTICUERPOS AGONISTAS

Existen moléculas que, al contrario que las moléculas de los *checkpoints*, de forma normal en un paciente con cáncer de mama van a estimular la respuesta inmune. Las más relevantes son OX40, 4-1BB y CD40, todas pertenecientes a la familia de receptores TNF, que pueden encontrarse en las células inmunes. Una de las técnicas de inmunoterapia más novedosas busca utilizar anticuerpos agonistas de estas moléculas que incrementen su acción y así fomentar las señales estimuladoras linfocitarias. Sin embargo, aún se encuentra en fases muy tempranas de investigación (ensayos clínicos en fase I o II) (45).

INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON OTRAS TERAPIAS

INMUNOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

La administración de quimioterapia puede potenciar el efecto de la inmunoterapia, consiguiendo aumentar la respuesta tumoral. Este potenciamiento lo puede producir por diferentes efectos:

- Al disminuir el número de células tumorales, se crea una desventaja del tumor sobre el sistema inmune.
- Aumenta la cantidad de antígenos tumorales mostrados por las células, de forma que los linfocitos T obtienen más estímulos.
- Produce un efecto estimulador directamente sobre las células inmunes, a la vez que disminuye la acción de efectos inhibidores.

En la práctica, ya se están realizando ensayos clínicos que combinan Pembrolizumab (inmunoterapia inhibidora de *checkpoints*) con quimioterápicos como Paclitaxel (tratamiento estándar). Se plantea su posible uso como terapia neoadyuvante en diferentes subtipos tumorales (triple negativo y Luminal A o B HER2-). Hasta ahora los resultados que se han visto muestran un aumento en la respuesta tumoral únicamente asociando efectos adversos leves.

En mujeres con cáncer metastásico se estudia también la combinación de quimioterapia con inmunoterapia, en este caso Atezolizumab, por ahora parece ser una combinación tolerable (44).

INMUNOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

La aplicación de radioterapia en el tumor puede aumentar localmente el número de antígenos tumorales mostrados por las células e incrementar el número y acción de las células dendríticas. Asociando la administración de inmunoterapia puede obtenerse beneficio de este efecto y aumentar el ataque al tumor. Los ensayos clínicos activos en este momento combinan radioterapia con Pembrolizumab (44).

INMUNOTERAPIA Y TERAPIA DIRIGIDA

En los tumores HER2+, la combinación entre anticuerpos monoclonales contra HER2 (terapia dirigida) y vacunas HER2-específicas (inmunoterapia) parece obtener un incremento en la eficacia del tratamiento.

Del mismo modo se han planteado diferentes estudios clínicos con asociación de terapia dirigida contra HER2 con otras vías de actuación de la inmunoterapia como los inhibidores PD-1/PD-L1 (44).

COMBINACIÓN DE DIFERENTES TÉCNICAS DE INMUNOTERAPIA

Si se combinan tipos de inmunoterapia que actúen sobre distintos puntos de la respuesta inmune, se podría potenciar los efectos sobre la misma. Principalmente se está estudiando la combinación de Ipilimumab (inhibición de CTLA-4) y Nivolumab (inhibición de PD-1) en pacientes con tumores triple negativos (44).

OTROS TIPOS DE TERAPIA

TERAPIA CON MELATONINA

Se ha relacionado una disminución de los niveles de melatonina con un aumento de estrógenos circulantes, lo que podría implicar aumento del riesgo de desarrollar tumores mamarios. Por ello, se plantea la utilización de melatonina como parte del tratamiento del cáncer de mama.

Diferentes estudios realizados en pacientes oncológicas muestran que asociar un tratamiento con melatonina aumenta la supervivencia de mujeres con cáncer en estadio metastásico. Esto lo consigue gracias a sus efectos antitumorales, la mayoría de los cuales han sido estudiados utilizando modelos animales de roedores con tumores mamarios y modelos *in vitro* con células tumorales mamarias. El primero de ellos consiste en una acción antiestrogénica. De forma indirecta, la melatonina impide la acción de los estrógenos actuando sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. A dicho nivel consigue disminuir, por un lado, la síntesis y liberación de prolactina y, por otro, los niveles de FSH y LH. En ambos casos, la consecuencia va a ser disminuir la síntesis estrogénica en el ovario (Fig. 8).

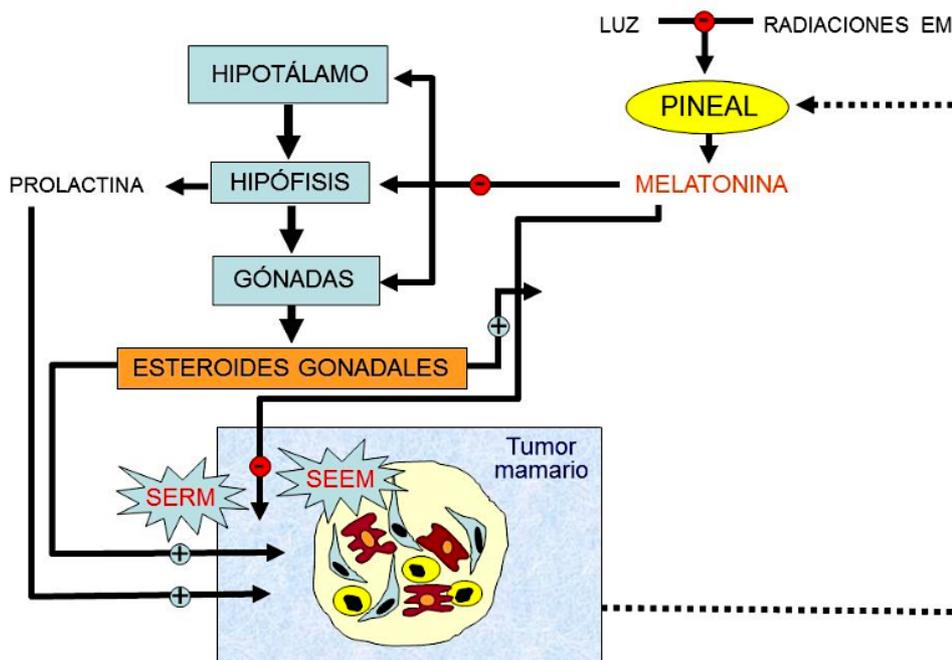


Figura 8. Mecanismos antiestrogénicos de la melatonina. (48)

De forma directa, la melatonina inhibe la función del RE presente en las células tumorales, disminuyendo su crecimiento. Con la ventaja de que consigue esta inhibición de forma más natural que fármacos como el Tamoxifeno. Igualmente, la melatonina es capaz de bloquear las enzimas que median en la síntesis de hormonas sexuales, concretamente actuando sobre la aromatasa. Por último, tras estudios sobre células endoteliales de venas umbilicales humanas, se ha descrito un efecto favorecedor de la inactivación biológica de estrógenos, actuando sobre rutas de transformación hormonal de las células endoteliales.

El segundo efecto antitumoral que se ha encontrado es su acción en la angiogénesis. Gracias a la inhibición de VEGF y otros factores de crecimiento y a su actividad antioxidante, la melatonina es capaz de disminuir las concentraciones de oxígeno y nutrientes que le llegan a la célula tumoral. El tercer y último efecto consiste en la inhibición de la migración celular y de las metástasis en el cáncer de mama, tal y como demuestran estudios realizados sobre líneas celulares de cáncer de mama metastásico y no metastásico.

Además, en estudios realizados en pacientes con cáncer de mama se ha visto que combinando la terapia de melatonina con otras terapias va a conseguirse obtener mayores beneficios de las mismas. En coadyuvancia con quimioterapia se ha visto que la melatonina disminuye los efectos secundarios gracias a un efecto antioxidante y, en algunos casos, también consigue aumentar el efecto oncostático. Y administrándola junto a la radioterapia que disminuye los efectos secundarios y aumenta el efecto de las radiaciones, gracias a que la melatonina es capaz de sensibilizar a las células tumorales. Finalmente, en coadyuvancia con terapia hormonal, su uso asociado a fármacos SERMs puede mejorar las acciones antiestrogénicas sin aumentar el riesgo de efectos secundarios (especialmente el de cáncer endometrial); mientras su uso en terapias con inhibidores de la aromatasa puede prevenir el desarrollo de osteoporosis.

De nuevo, se requieren más estudios para comprobar la traducción de estos efectos al uso de melatonina en la clínica, así como para establecer los tipos de pacientes en los que se pueda aplicar este tratamiento (48).

MODIFICADORES DE HUESOS

El uso de bifosfonatos como el ácido zoledrónico en el tratamiento del cáncer de mama puede relacionarse con diferentes efectos beneficiosos, según los estudios realizados en pacientes con cáncer de mama. Por un lado, su efecto de regeneración ósea sirve para prevenir o tratar los efectos secundarios a nivel óseo que se dan con el uso de tratamiento hormonal, principalmente con inhibidores de la aromatasa o Tamoxifeno.

Por otro lado, se ha comprobado que pueden tener un efecto antitumoral, previniendo las metástasis óseas o, incluso, a otros niveles. Este último efecto lo consigue gracias a su función como estimulador de la citotoxicidad, proapoptótico, inhibidor de la angiogénesis y potenciador de otros fármacos antineoplásicos.

Por estos motivos se plantea el uso de bifosfonatos como tratamiento adyuvante junto con inhibidores de la aromatasa o Tamoxifeno. En estos casos ha demostrado una disminución significativa de la recurrencia, mayor que si solamente se tratase con hormonoterapia, y un aumento en la supervivencia del cáncer de mama. Igualmente, se plantea que su uso asociado a quimioterapia en tratamientos neoadyuvantes pueda disminuir de forma significativa el tamaño tumoral (2) (24).

TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA

Una vez hemos descrito el resto de terapias sistémicas disponibles para el tratamiento del cáncer de mama, podemos completar el esquema de tratamiento de las pacientes que fue descrito al comienzo del trabajo (Fig. 9).

De nuevo, solo vamos a mostrar una generalización sobre lo que se ha determinado que es la mejor estrategia en función de las características del tumor. Pero siempre se deben estudiar las características individuales de cada paciente y valorar si se puede seguir esta estrategia o la respuesta sería mejor con otro tipo de terapias.

Recordemos que, como se explicó en la introducción, en función del estadio clínico valoraremos realizar cirugía o solo terapia sistémica. En estadios I, II y III, siempre que sea posible optaremos por cirugía y/o radioterapia más terapia adyuvante sistémica. Mientras, en estadio IV, únicamente tendremos posibilidad de administrar terapia sistémica.

De cara a valorar qué tratamiento sistémico puede ser útil, ha de tenerse en cuenta el tipo molecular del tumor:

- **Luminal A:** dado que suelen ser cánceres de mama con buen pronóstico y dada la buena respuesta a terapias hormonales que se obtiene, puede considerarse únicamente tratar con hormonoterapia adyuvante.
- **Luminal B:** en este caso la tasa de proliferación va a ser más elevada; por lo que requerirá combinación de varias terapias:
 - o **HER2-:** quimioterapia + terapia hormonal.
 - o **HER2+:** quimioterapia + terapia hormonal + terapia dirigida anti-HER2.
- **No-luminal HER2+:** en este punto el pronóstico va a ser peor y la tasa de respuesta no va a ser tan buena como en los anteriores. El tratamiento que se pauta consiste en la asociación de quimioterapia + terapia dirigida anti-HER2.
- **Triple negativo:** estamos ante el tipo de tumor mamario con peor pronóstico, dada su alta capacidad de supervivencia celular y la falta de tratamiento útiles, pues actualmente solo está aprobado el tratamiento quimioterápico (40).

El resto de terapias mencionadas todavía se encuentran en fase de desarrollo y no han sido aprobadas para el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos hacen confiar en su posible implantación en un futuro no muy lejano, especialmente en el caso de las técnicas de inmunoterapia (41).

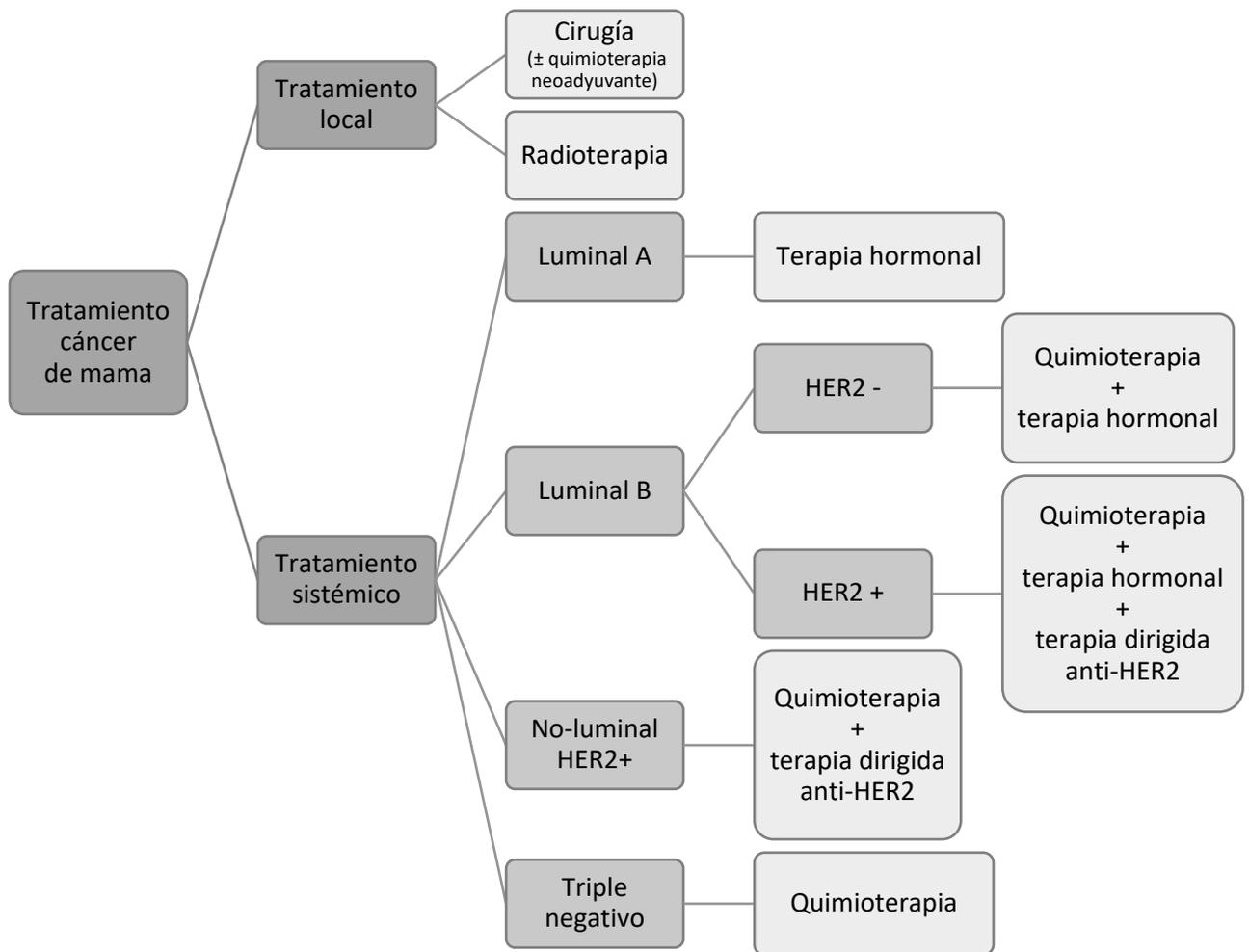


Figura 9. Esquema de tratamiento actual.

CONCLUSIONES

- Existen múltiples opciones terapéuticas diferentes a la radioterapia y quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama.
- Las pacientes con tumores RE+ van a beneficiarse del uso de terapia hormonal. En caso de mujeres premenopáusicas se utiliza tratamiento con Tamoxifeno durante 5 años, asegurando una supresión ovárica con análogos LH-RH. En caso de mujeres postmenopáusicas se utiliza la combinación de 3 años de Tamoxifeno seguido de 3 años con inhibidores de la aromatasas.
- En tumores HER2+ la asociación de Trastuzumab genera un mejor resultado terapéutico.
- El tratamiento del cáncer de mama está en proceso de desarrollo, se están investigando nuevas vías muy prometedoras, como la inmunoterapia o la terapia con melatonina. Se espera que en los próximos años, puedan formar parte del esquema terapéutico principal.
- Las terapias disponibles para el cáncer de mama pueden administrarse de forma individual o bien en forma de combinaciones entre las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española Contra el Cáncer. Agencia Española Contra el Cáncer. [Online].; 2018 [cited 2020 Enero 10. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>.
2. Harbeck N, Gnat M. Breast cancer. Lancet. 2017 Marzo; 389: p. 1134-50.
3. Viana Zulaica C. Clinicalkey. [Online].; 2017 [cited 2020 Enero 14. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/guides/techniques/52-s2.0-mt fis 49>.
4. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, Orecchia R, Viale G. Breast cancer. Lancet. 2005 Mayo; 365(9472): p. 1727-41.
5. Espié M, Hamy A.S, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Epidemiología del cáncer de mama. EMC Ginecología - Obstetricia. 2013 Marzo; 49(1): p. 1-19.
6. Kosir M.A. Cáncer de mama - Manual MSD versión para profesionales. [Online].; 2018 [cited 2019 Febrero 8. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/trastornos-mamarios/c%C3%A1ncer-de-mama?query=cancer%20mama>.
7. Megdal S.P, Kroenke C.H, Laden F, Pukkla E, Schernhammer E.S. Night work and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer. 2005 March; 41: p. 2023-2032.
8. Martín M, Herrero A, Echevarría I. El cáncer de mama. Mujer y Cáncer. 2015; 191(773).
9. NCI. Instituto Nacional del Cáncer. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 25. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/tratamiento-seno-pdq#link/ 229>.
10. Draganescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. Chirurgia. 2017 Julio-Agosto; 112(4): p. 413-417.
11. McDonnell D.P. The Molecular Pharmacology of Estrogen Receptor Modulators: Implications for the Treatment of Breast Cancer. Clinical Cancer Research. 2005; 11: p. 871s-877s.

12. Álvarez Goyanes R.I, Escobar Pérez X, Camacho Rodríguez R, Orozco López M, Franco Odio S, Llanes Fernández L, et al. Receptores hormonales y otros factores pronósticos en cáncer de mama en cuba. *Cancerología*. 2008; 3: p. 63-71.
13. Orlando L, Schiavone P, Fedele P, Calvani N, Nacci A, Rizzo P, et al. Molecularly targeted endocrine therapies for breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36(S3): p. S67-S71.
14. Núñez De Pierro A, Allemand D, Elizalde J, Schiavi C, Rives L, Elli A, et al. Estudio epidemiológico de la incidencia de la sobreexpresión de HER2 en pacientes portadoras de cáncer de mama de reciente diagnóstico en estadios iniciales. *Revista Argentina de Mastología*. 2010; 29(103): p. 121-133.
15. Fernández Á, Reigosa A, Caleiras E, Lyng Hung M, Saldiva F, Gutiérrez N. Evaluación de la amplificación del oncogén HER2 en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH). *Salus*. 2014; 18(1): p. 7-12.
16. Hung C.Y, López L, Lizardo A, Hernández G, Saldivia F, Fernández A, et al. Expresión de Ki-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama. *Revista Venezolana de Oncología*. 2012; 24(2): p. 107-124.
17. Espinós J, Reyna C, de la Cruz S, Olier C, Hernández A, Fernández Hidalgo O, et al. Tratamiento hormonal del cáncer de mama. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*. 2008; 52(1): p. 40-48.
18. OncoPrescribe, LLC. OncoPrescribe. [Online]. [cited 2020 Mayo 25. Available from: <https://www.oncoprescribe.com/oncoprescribe.com/newsletter.php?top=571>.
19. Sainsbury R. Ovarian ablation as a treatment for breast cancer. *Surgical Oncology*. 2003; 12: p. 241-250.
20. Contreras C.A.C. Terapia Biológica en Cáncer de Mama. Conceptos básicos. *Revista Venezolana de Oncología*. 2008; 20(3): p. 165-171.
21. Yuschak S.B. Tipos de ooforectomía e indicaciones en cáncer de mama. *Revista Argentina de Mastología*. 2005; 24(83): p. 142-158.
22. Huerta Reyes M, Maya Núñez G, Pérez Solis M.A, López Muñoz E, Guillén N, Olivo Marin J.C, et al. Treatment of Breast Cancer With Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs. *Frontiers in Oncology*. 2019 Octubre; 9(943).

23. Campos S.M. Aromatase Inhibitors for Breast Cancer in Postmenopausal Women. *The Oncologist*. 2004; 9: p. 126-136.
24. Contreras C.A.C, Ferri N. Hormonoterapia en Pacientes Premenopáusicas con Cáncer de Mama. *Revista Venezolana de Oncología*. 2010; 22(4): p. 268-277.
25. Contreras C.A.C. Adyuvancia con inhibidores de la aromatasa. *Revista Venezolana de Oncología*. 2006; 18(1): p. 58-62.
26. Uribe J, Martínez C, Márquez M.E, Menolascino F, Febres R. Uso de inhibidores de la aromatasa. *Revista Venezolana de Oncología*. 2006; 18(1): p. 9-13.
27. Morello K.C, Wurz G.T, De Gregorio M.W. SERMS: current status and future trends. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2002; 43: p. 63-76.
28. Swaby R.F, Sharma C.G.N, Jordan V.C. SERMs for the treatment and prevention of breast cancer. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2007; 8: p. 229-239.
29. Dhingra K. Antiestrogens - Tamoxifen, SERMs and beyond. *Investigational New Drugs*. 1999; 17: p. 285-311.
30. Lewis J.S, Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): Mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. *Mutation Research*. 2005; 591: p. 247-263.
31. Howell S.J, Johnston S.R, Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 18(1): p. 47-66.
32. Baumann C.K, Castiglione-Gertsch M. Estrogen Receptor Modulators and Down Regulators. 2007; 67(16): p. 2335-2353.
33. O'Shayghnessy J, Beck J.T, Royce M. Everolimus-based combination therapies for HR+, HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2018; 69: p. 204-214.
34. Fuenmayor J, Gamez Hoyos R, Montañaño R.F. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer. *Terapia dirigida para tumores sólidos. Revista Venezolana de Oncología*. 2013; 25(4): p. 236-254.

35. Choudhury A, Kiessling R. Her-2/Neu as a Paradigm of a Tumor-Specific Target for Therapy. *Breast Disease*. 2004; 20: p. 25-31.
36. Vidal Vademecum España. Trastuzumab Ematsina. [Online].; 2020 [cited 2020 Abril. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-trastuzumab+emtansina-L01XC14>.
37. Hu X, Huang W, Fan M. Emerging therapies for breast cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10(98).
38. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I.E, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 367(19): p. 1783-1791.
39. Von Minckwitz G, Huang C, Mano M, Loibl S, Mamounas E, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2019; 380(7): p. 617-628.
40. Yu L.Y, Tang J, Zhang C.M, Zeng W.J, Yan H, Li M.P, et al. New Immunotherapy Strategies in Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017; 14(68).
41. Emens L.A. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24(3): p. 511-520.
42. Emens L.A. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune chackpoint blockade. *Expert Reviews of Anticancer Therapy*. 2012; 12(12): p. 1597-1611.
43. Colomer R. Vacunas y cáncer de mama. *Medicina clínica*. 2008; 131(18): p. 692-693.
44. Tan T.J, Chan J.J, Kamis S, Dent R.A. What is the role of immunotherapy in breast cancer? *Chinese Clinical Oncology*. 2018; 7(2).
45. Makhoul I, Atiq M, Alwbari A, Kieber-Emmons T. Breast Cancer Immunotherapy: An Update. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. 2018; 12.
46. Hundal J, Mardis E.R. TheScientist. [Online].; 2019 [cited 2020 Mayo 25. Available from: <https://www.the-scientist.com/features/personalized-cancer-vaccines-in-clinical-trials-66075>.

47. Breast Cancer Now. Breast Cancer Now. [Online].; 2017 [cited 2020 Mayo 25]. Available from: <https://breastcancer.org/about-us/news-personal-stories/breast-cancer-now-explainsimmunotherapy-part-two-vaccines>.
48. González González A. Efectos sensibilizadores de la melatonina a la quimioterapia y a la radioterapia en el cáncer de mama: acciones antiangiogénicas y adipogénicas. Tesis doctoral. Santander: Universidad de Cantabria, Departamento de biología molecular y biomedicina; 2019.

AGRADECIMIENTOS

A Alicia V. González, mi tutora, por ayudarme y darme la oportunidad de realizar este trabajo.

A mis amigos y compañeros de clase, por acompañarme en esta carrera y hacerla un poco más fácil.

Y a mi familia, por apoyarme en mis decisiones y soportar mi estrés los años de universidad.