

# Tratamiento del cáncer de mama

## – avances recientes y perspectivas futuras –

Dr. Luis González Machado

Oncólogo Radioterapeuta.

Director Técnico de Farmanuario. Montevideo, Uruguay.



**Resumen:** A partir del mejor conocimiento de la biología del cáncer de mama, hoy es posible seleccionar los mejores tratamientos para cada paciente, según la extensión y pronóstico de su enfermedad.

El tratamiento del cáncer en estadio loco-regional se basa en cirugía conservadora y radioterapia loco-regional, seguida de hormonoterapia en las pacientes con receptores hormonales positivos y quimioterapia en los casos de factores pronóstico negativos.

En pacientes con tumores HER2+ la indicación de anticuerpos monoclonales logra rescatar pacientes de mal pronóstico.

Continúa siendo un desafío la mejor forma de incorporar las nuevas terapias anti-HER2 en el tratamiento, su combinación con la hormonoterapia endócrina y cómo lograr menores grados de toxicidad en los tratamientos a largo plazo.

**Abstract:** From better understanding of the biology in breast cancer, today we can select the best treatment for each patient, depending on the extent and prognosis of the disease.

Cancer treatment in loco-regional stages based on conservative surgery and loco-regional radiation therapy followed by hormone therapy in tumors hormone receptor positive and chemotherapy in cases of negative prognostic factors.

In patients with HER2+ tumors, indication of monoclonal antibodies rescues poor prognosis patients.

It continues to challenge the best way to incorporate new anti-HER2 therapies in the treatment, its combination with endocrine hormone therapy and how to achieve lower levels of toxicity in long-term treatments.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, nuevos tratamientos, hormonoterapia, HER2+.

**Key words:** Breast cancer, new treatments, hormone therapy, HER2+.

### Visión actual del cáncer de mama

El cáncer de mama es el de mayor frecuencia en las mujeres. El número de casos conocidos es creciente, debido a la toma de conciencia por parte de las mujeres y los médicos, así como por la mayor frecuencia de acciones efectivas para el diagnóstico temprano.

La investigación en cáncer de mama ha permitido comprender que en realidad nos enfrentamos a una

enfermedad heterogénea; que incluye más de 100 variedades de cuadros histopatológicos y biológicos, cada uno con su historia natural y su pronóstico diferente.

Esta heterogeneidad del cáncer de mama, ha permitido definir protocolos de tratamiento crecientemente efectivos para las distintas variedades.

En la enfermedad localizada, el objetivo logrado ha sido la conservación del órgano, definiéndose la hormonoterapia como el tratamiento complementario

mejor tolerado y la quimioterapia para situaciones bien definidas.

Más recientemente en el cáncer de mama de mal pronóstico y en la enfermedad avanzada, los tratamientos que agregan anticuerpos monoclonales a la quimioterapia, están logrando mejorar la supervivencia de las pacientes.

### Clasificación pronóstica y marcadores predictivos

El cáncer de mama se estadia clínicamente por su extensión local, regional y a distancia según la **clasificación TNM** (T: tumor, N: nódulo ganglionar, M: metástasis).

Luego de la cirugía o biopsia se realiza la reestadificación post-operatoria en función de los factores pronóstico anatómo-patológicos (*grado de diferenciación*), la expresión de receptores hormonales (*para estrógenos ER y para progesterona PR*) y la eventual sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2/neu) en el tumor.<sup>(\*)</sup>

En base a la estadificación, el status menopáusico de la mujer (*pre o post-menopáusica*), la presencia de

receptores hormonales y HER2, se define la estrategia terapéutica más adecuada a cada caso clínico.

### Tratamiento del cáncer de mama

Mucho tiempo y conocimiento ha transcurrido desde la época en que el diagnóstico de cáncer de mama era sinónimo de exéresis de la mama, vaciamientos ganglionares amplios y resecciones musculares.

Actualmente, el tratamiento del cáncer de mama está bien reglado y sistematizado, tanto en la enfermedad localizada como en los casos de mal pronóstico.

En la **enfermedad localizada**, a partir del desarrollo de los tratamientos conservadores, ha quedado demostrado que la *tumorectomía asociada con radioterapia loco-regional* logra incluso mejores supervivencias que las técnicas radicales, conservando el órgano. Las técnicas conservadoras adicionalmente han impactado en el diagnóstico más temprano del cáncer

\* Aproximadamente 20% de los tumores de cáncer de mama sobreexpresan el receptor HER2. Estos tumores HER2+ se asocian con una **evolución clínica más agresiva y auguran un mal pronóstico**. La determinación del estado del HER2 en el tumor por inmunohistoquímica constituye, además de un marcador pronóstico, el biomarcador predictivo más potente con la que determinar en forma previa la eficacia de la terapia anti-HER2. Una puntuación de 2.0 o mayor se considera positivo.

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)



de mama, al favorecer la consulta precoz de la mujer, quien ahora ha perdido el temor a la mutilación.

En la paciente post-menopáusica, la **hormonoterapia** es el tratamiento complementario preferido, de probada eficacia en pacientes con receptores hormonales positivos, con un muy buen pronóstico y excelente tolerancia. Al fármaco original, el **tamoxifeno** que continúa siendo de primera línea, se han agregado nuevas alternativas como **anastrozol** y más recientemente **fulvestrant** que permiten tratar con éxito en segunda línea a pacientes refractarias al tamoxifeno.

La **quimioterapia** ha definido su rol en la adyuvancia luego del tratamiento de cirugía y/o radioterapia en pacientes con factores pronóstico peyorativos. En el cáncer de mama de mal pronóstico, que incluye las formas localmente avanzadas y metastásicas, se requiere la indicación de quimioterapia pesada, neoadyuvante o adyuvante, cuya tolerancia es limitada para muchas pacientes.

### Anticuerpos monoclonales: una perspectiva nueva

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales ha permitido mejorar el tratamiento de pacientes con

cáncer de mama que sobreexpresan el receptor HER2, logrando supervivencias prolongadas en numerosas pacientes.

El rol de los monoclonales es complementario de las técnicas de cirugía, radioterapia y quimioterapia, que tienen indicaciones bien precisas en todos los estadios de la enfermedad.

Al desarrollo inicial del **trastuzumab**, (*anticuerpo monoclonal IgG contra HER2*), se han sumado otros fármacos como **pertuzumab**, **lapatinib** y más recientemente conjugados fármaco-anticuerpo como **trastuzumab emtansina (T-DM1)**.

### Efectividad de los anticuerpos monoclonales

La adición de trastuzumab a la quimioterapia ha demostrado aumentar las tasas de respuesta, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global (SG) en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. En estos casos, el régimen de quimioterapia con un taxano asociado a trastuzumab (TH) pasó a considerarse un estándar en el tratamiento de primera línea.

Recientemente, estudios preclínicos demostraron que el bloqueo de ambos receptores del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2 y HER3 puede tener efecto antitumoral sinérgicos. Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido tanto contra HER2 como contra HER3. En el estudio CLEOPATRA, las pacientes tratadas con docetaxel, trastuzumab y pertuzumab (THP) obtuvieron una duración mediana de la SLP de 18,5 meses; en comparación, los pacientes asignados al azar a placebo, docetaxel y trastuzumab, una norma anterior de la atención para la terapia de primera línea, tuvo una mediana de SLP de 12,4 meses.

Un estudio presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) 2014 mostró una mejora de la sobrevida global, con una mediana de SG de 40,8 meses con trastuzumab, en comparación con 56,5 meses en el grupo trastuzumab-pertuzumab.

Sobre la base de estos datos y de acuerdo con las directrices del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), se considera el tratamiento de referencia actual para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2 positivo la asociación de un régimen con taxanos durante 8 meses de tratamiento, seguido de trastuzumab y pertuzumab como mantenimiento hasta la progresión.

En el momento actual, las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ siguen comúnmente al-

guna forma de terapia anti-HER2 por el resto de sus vidas. Hasta hace poco, el tratamiento de primera línea de elección ha sido trastuzumab un taxano (TH), pero desde que TH más pertuzumab (THP) ha demostrado ser superior a TH, ahora tiende a considerarse el tratamiento de primera línea preferido.

### Terapia de segunda línea con conjugados anticuerpo-fármaco

El conjugado anticuerpo-fármaco **emtansina-trastuzumab (T-DM1)** parece ser la opción adecuada para el tratamiento de segunda línea. Emtansina es un citotóxico evaluado inicialmente en la década de 1970, pero que se encontró demasiado tóxico para su administración sistémica.

El desarrollo de la molécula de enlace trastuzumab-emtansina, permite la administración dirigida de este fármaco a las células tumorales HER2+. Luego de un proceso de endocitosis y degradación, se logra una entrega citotóxica máxima a las células tumorales, limitando la toxicidad sistémica. El T-DM1 ha logrado su aprobación de la FDA como segunda línea.

Basándose en este resultado inicial, T-DM1 también se ha investigado en primera línea.

Un estudio de fase II en cáncer de mama metastásico HER2+ demostró una mejora de la sobrevida de 14,2 vs 9,2 meses respecto a trastuzumab, con mejor tolerancia del tratamiento y menos efectos adversos.

## La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

### Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
[tendencias@farmanuario.com](mailto:tendencias@farmanuario.com)

### Bibliografía

- 1-Banerji S, Cibulskis K, Rangel-Escareno C, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature*. 2012;20:405-9.
- 2-Bartsch R, Frings S, Marty M, et al. Present and future breast cancer management--bench to bedside and back: a positioning paper of academia, regulatory authorities and pharmaceutical industry. *Ann Oncol*. 2014;25:773-80.
- 3-Cardoso F, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Guidelines Working Group*. *Ann Oncol*. 2009;20:15-8.
- 4-Chang JC. HER2 inhibition: from discovery to clinical practice. *Clin Cancer Res*. 2007;13:1-3.
- 5-Chen X, Sun L, Cong Y, et al. Baseline staging tests based on molecular subtype is necessary for newly diagnosed breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2014;33:1-6.
- 6-Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28:92-8.
- 7-Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 (16): 1233-41, 2002.
- 8-Fisher B, Fisher ER, Redmond C, et al. Tumor nuclear grade, estrogen receptor, and progesterone receptor: their value alone or in combination as indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 7 (3): 147-60, 1986.
- 9-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, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- 10-Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, 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. *J Clin Oncol*. 2014;32:2078-9.
- 11-Girish S, Gupta M and Wang B et al (2011) Clinical pharmacology of Trastuzumab emtansine (T-DM1): a unique antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER-2 positive cancer [abstract PI-11] *Clin Pharmacol Ther* 89(suppl 1) S12
- 12-Jemal A, Siegel R and Xu J et al (2010) Cancer statistics CA Cancer J Clin 60(5) 277-300
- 13-Kropf I, Winer EP. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20:15-20.
- 14-Ménard S, Tagliabue E, Campiglio M, Pupa SM. Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol*. 2000;182:150-62.
- 15-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.

Sigue >>

Sobre la base de los estudios actuales, se considera al T-DM1 como una alternativa en primera línea para pacientes que no pueden tolerar el tratamiento con taxanos o que han tenido una rápida progresión de la enfermedad después de la terapia adyuvante con trastuzumab.

## Conclusiones

Los avances en el tratamiento del cáncer de mama son indudables, en particular a partir del mejor conocimiento de la biología. Ello ha permitido seleccionar mejor los pacientes según la extensión y pronóstico de su enfermedad.

El tratamiento del cáncer en estadio loco-regional está bien reglado, siendo de elección el tratamiento conservador con cirugía y radioterapia loco-regional, seguida de hormonoterapia en las pacientes con receptores hormonales positivos y quimioterapia en los casos con receptores negativos y factores pronóstico peyorativos.

En las pacientes con tumores HER2+ se asocia la indicación de anticuerpos monoclonales, en principio trastuzumab aún en la enfermedad localizada, y también en el tratamiento de la enfermedad metastásica o avanzada, donde los monoclonales –en particular la asociación pertuzumab-trastuzumab- logran rescatar

un número importante de pacientes cuyos marcadores tumorales son de mal pronóstico.

No obstante, debe tenerse en cuenta que, a pesar de los avances en el tratamiento del cáncer de mama HER2+ avanzado, la tasa de respuesta en el entorno de primera línea varía de 50% a 80%, y es de 20% a 40% en segunda línea.

Algunas de los desafíos importantes que el médico se formula en la práctica diaria son:

- el diseño personalizado del tratamiento para cada paciente, según los factores pronóstico de su tumor y su estadificación, buscando la mayor eficacia con mejor tolerancia,
- la preferencia por los tratamientos conservadores de la mama y la hormonoterapia como tratamiento preferencial, seleccionando bien las pacientes para quimioterapia y eligiendo bien los esquemas a usar,
- la forma de incorporar las nuevas terapias anti-HER2 en el tratamiento,
- la posibilidad de combinación de agentes anti-HER2 con la hormonoterapia endócrina,
- cómo lograr menores grados de toxicidad en los tratamientos a largo plazo.

**Recibido:** 04/04/2016  
**Aprobado:** 25/05/2016

## Bibliografía

- 16- Ramakrishn NA, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–Positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2012;32:2100–8.
- 17- Sarrazin D, Lê MG, Arriagada R, et al.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 14 (3): 177-84, 1989.
- 18- Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al.: Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 18 (10): 2059-69, 2000.
- 19- Swain SM, Kim SB, Cortés 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.
- 20- U.S. National Institutes of Health. A study of pertuzumab in addition to chemotherapy and Herceptin (trastuzumab) as adjuvant therapy in patients with HER2-positive primary breast cancer. Available at [ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877](http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358877). 2014
- 21- U.S. National Institutes of Health: A study of Kadcyla (trastuzumab emtansine) plus Perjeta (pertuzumab) following anthracyclines in comparison with Herceptin (trastuzumab) plus Perjeta and a taxane following anthracyclines as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive primary breast cancer. [ClinicalTrials.gov/show/NCT01966471](http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01966471). 2014,
- 22- U.S. National Institutes of Health: A study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy (KATHERINE). [ClinicalTrials.gov/show/NCT01772472](http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772472). 2014,
- 23- van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92 (14): 1143-50, 2000.
- 24- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347 (16): 1227-32, 2002.
- 25- Verma S, Miles D and Gianni L et al (2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer *N Eng J Med* 367 1783–1791 DOI:
- 26- Yardley DA, Kaufman PA and Huang W et al (2015) Quantitative measurement of HER2 expression in breast cancers: comparison with ‘real-world’ routine HER2 testing in a multicenter collaborative biomarker study and correlation with overall survival *Breast Cancer Res* 17 41
- 27- Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al.: Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (5): 941-7, 1992.