

Cáncer de mama: tratamientos inmunológicos. Breast cancer: immunological treatments.

ALBERTO VICENTE PRIETO

Estudiante de 6º Medicina en la Facultad de Medicina Universidad de Valladolid

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.27.2019.33-41>

RESUMEN: El cáncer de mama es la patología tumoral más común en las mujeres. Es el segundo cáncer más prevalente en España en la población general, tan solo por debajo del de próstata(1). El tratamiento de esta enfermedad es multidisciplinar. En la actualidad, la primera línea del tratamiento suele ser la vía quirúrgica, siendo el estándar de calidad la cirugía conservadora con biopsia selectiva de ganglio centinela. No obstante el abordaje inicial del tratamiento está condicionado tanto por la inmunohistoquímica como por la extensión del tumor. Por ello en muchos casos el enfoque inicial suele ser mediante inmunoterapia, quimioterapia e incluso ambas técnicas combinadas. En definitiva el tratamiento global de este tipo de tumores suele asociar varias técnicas. En este artículo nos centraremos en mostrar este último tipo de terapias, en especial los anticuerpos monoclonales Trastuzumab y Bevacizumab. También se revisarán las posibilidades que muestra la inmunoterapia como apuestas de futuro para el tratamiento de este cáncer.

Palabras clave: Cáncer; mama; tratamiento; anticuerpos monoclonales; inmunoterapia.

ABSTRACT: Breast cancer is the most common tumor pathology between women. It is the second most prevalent cancer in Spain in the general population, below prostate cancer (1). The treatment of this disease needs a multidisciplinary approach. Currently, the first line is considered the surgical one; the gold standard includes conservative surgery with selective sentinel lymph node biopsy. However, the initial treatment is conditioned both by immunohistochemistry and by the extension of the tumor. Therefore, in many cases, the initial approach is usually through immunotherapy, chemotherapy and even both techniques combined. In short, the global treatment of this type of tumors usually associates several techniques. In this article we will focus on this last type of therapies, especially the monoclonal antibodies Trastuzumab and Bevacizumab. We will also review the possibilities shown by immunotherapy as future bets for the treatment of this cancer.

Keywords: Cancer, breast, treatment, monoclonal antibodies, immunotherapy

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres y además es su principal causa de mortalidad. En el año 2015, en España, se diagnosticaron 27747

nuevos casos, presentando una incidencia de 117,5 casos por cada 100.000 mujeres. (1)

Entre el 75-85% de los cánceres de mama se deben a mutaciones genéticas no hereditarias. Una de las mutaciones más comunes en este tipo de cáncer es la sobreexpresión del oncogén HER-2/neu (receptor del factor de crecimiento humano 2) que aparece entre un 15 y 20% de los casos. (2)

Por otro lado la angiogénesis es un factor fundamental para el crecimiento del tumor, ya que a medida que este se expande la difusión de oxígeno y nutrientes se dificulta creando un medio ideal para el aumento de la producción de señales de angiogénesis, de los cuales el principal es el VEGF. La asociación de ambas sobreexpresiones (HER-2 y VEGF) da como resultado peores pronósticos. (2)

Es por este motivo que HER-2 y VEGFR se han seleccionado como posibles dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama. Como resultado de estas investigaciones tenemos, entre otros, los anticuerpos monoclonales Trastuzumab y Bevacizumab respectivamente.

2. OBJETIVOS.

- Generar una visión global del uso de la inmunoterapia en el cáncer de mama.
- Mostrar los nuevos tratamientos que la inmunoterapia está desarrollando para este cáncer.
- Mostrar una visión global de lo que supone económicamente un tratamiento de cáncer de mama y en especial, qué porcentaje se debe a la combinación de quimioterapia e inmunoterapia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica se ha basado en la búsqueda de las palabras clave tanto en inglés como en español en las bases de datos PubMed y ScieDirect. Escogiendo artículos de no más de 5 años y con preferencia de que fueran revisiones. Además de libros específicos sobre el tema.

4. DESARROLLO Y DISCUSIÓN.

4. 1. Anticuerpos monoclonales

Anti HER-2 (3)

Her2 es un receptor transmembrana, que al unirse con su ligando el factor de crecimiento (VEGF) activa unas cascadas de señalización mediadas por tirosinkinasa. Estas señales sirven para que la célula crezca y permite la angiogénesis. El 20% de los cánceres de mama tienen una mutación en este receptor, lo que resulta en una sobreexpresión del mismo en la superficie celular, es por eso por lo que las células tienen más facilidad en realizar la mitosis e invadir otros tejidos.

Este receptor de membrana es un marcador pronóstico de la enfermedad independiente al tamaño tumoral, grado de diferenciación o de la existencia de receptores hormonales.

Por la importancia que ha demostrado en el desarrollo de los tumores de mama, Her2 ha sido usado como diana terapéutica.

Trastuzumab (2) (4)

Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a un epítipo situado en el dominio extracelular de HER2, evitando la activación de la tirosinkinasa y con ello impidiendo sus cascadas de activación para el crecimiento celular. Muestra unos resultados favorables contra el cáncer de mama HER2 positivo al ser administrado junto con quimioterapia o terapia endocrina. Su principal limitación es su toxicidad cardiaca, sobre todo cuando el paciente ha estado expuesto o está tomando antraciclinas, de forma dosis dependiente.

El Trastuzumab incrementa su eficacia cuando se administra en combinación con Pertuzumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humano que se une a otro epítipo extracelular del HER2 diferente al del Trastuzumab, frente a la administración en monoterapia de cualquiera de los dos.

Una variante del Trastuzumab es el Trastuzumab-DM1. Este fármaco une al anticuerpo monoclonal la molécula DM1, cuya principal actividad es antimicrotubular. Con esta combinación el efecto antiHER-2 se ve reforzado y además hay un incremento de la difusión intracelular, por lo que los tejidos sanos se ven expuestos en menor medida. Los estudios realizados muestran mejores resultados como tratamiento monoterápico frente a la combinación de Trastuzumab con Docetaxel, mostrando una

reducción de la tasa de personas con efectos adversos graves y aumentando el tiempo libre de enfermedad de 9,2 meses a 15,7 meses según el estudio Cleopatra (9). Su principal efecto adverso es la plaquetopenia que aparece a las 2 semanas de iniciar el tratamiento. Las guías ofrecidas por ASCO obligan al estudio de la expresión de HER2 en cualquier cáncer de mama primario invasivo. Si este resultado es positivo, la FDA ha aprobado el uso del Trastuzumab como adyuvante y neoadyuvante. En cuanto a la duración del tratamiento no se ha establecido una duración óptima. Se ha demostrado que con duraciones superiores al año la toxicidad cardiaca se eleva. En cuanto a duraciones menores al año han mostrado una mejoría inicial similar al tratamiento anual, pero peores resultados finales. Por lo que hasta que se realicen más estudios sobre la duración, esta se ha establecido en un año, administrándose cada 3 semanas (3).

Anti-VEGF

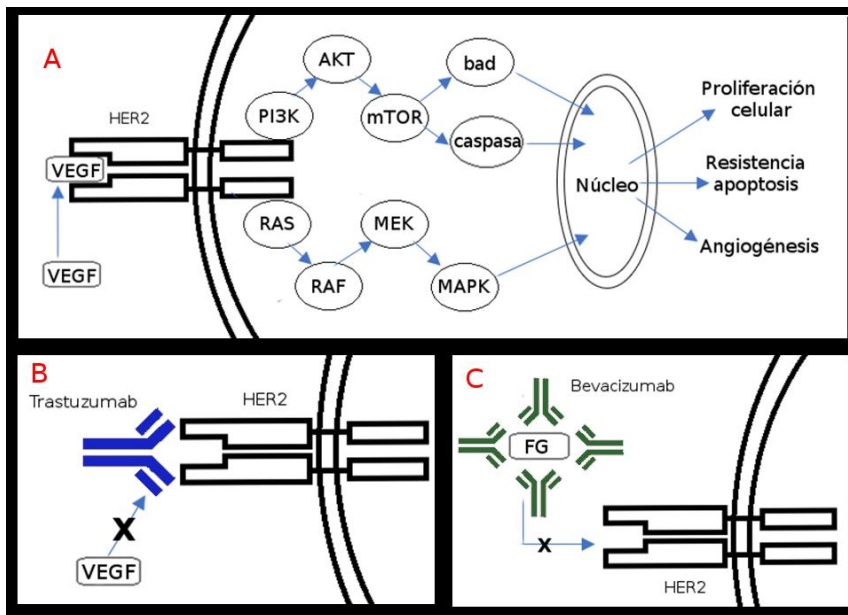


Figura 1.A: vemos un esquema de las cascadas de activación tras la unión de VEGF al receptor HER-2. Figura 1. B: muestra un anticuerpo monoclonal de Trastuzumab bloqueando el receptor de membrana, impidiendo la unión de VEGF a este. Figura 1.C: se muestra otro método para bloquear la cascada de activación. En este los anticuerpos monoclonales (bavacizumab) se unen al factor de crecimiento e impiden la unión con HER-2.

La angiogénesis en el cáncer de mama se considera un factor predictor de supervivencia, ya que los niveles elevados están relacionados con peores pronósticos. Además, el número de vasos que presente el tumor, se relaciona con una mayor expresión de VEGF, lo cual se relaciona a su vez con peores resultados del tratamiento sistémico y radioterápico.

Bevacizumab (5)

El Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, se une con todas las isoformas del VEGF-A y las inactiva. Aunque fue aprobado para su uso en monoterapia, desde 2011 tan solo está permitido su uso en combinación con quimioterapia. Esto se debe a que los estudios realizados de Bevacizumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola como primera línea de tratamiento muestran un incremento del tiempo libre de enfermedad que puede llegar a ser de más del doble (como en el estudio AVADO), pero la supervivencia total no se ve incrementada. Tampoco se ven beneficios al usar esta combinación como tratamiento de segunda línea.

Los altos niveles de VEGF están relacionados con un peor rendimiento de las terapias endocrinas, por lo que la idea de reducir los niveles con este anticuerpo monoclonal junto con la administración de terapia hormonal para incrementar la efectividad de la misma fue estudiada, **aunque no muestra resultados significativos.**

No se sabe cuál es el tiempo óptimo de tratamiento con Bevacizumab para que haya un incremento de la supervivencia total de la enfermedad. Se toman los 2 meses como punto de referencia para la mejoría del tiempo libre de enfermedad y un adecuado coste-beneficio del tratamiento, así como unos efectos secundarios tolerables ya que la politerapia con Bevacizumab incrementa la toxicidad del tratamiento. La imposibilidad de saber en qué paciente va a haber una respuesta favorable al tratamiento se debe principalmente a la ausencia de biomarcadores a los que se pueda asociar. Solo parece obtenerse algún beneficio en pacientes portadoras de mutación BRCA y en algunos ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama metastásico.

4.2. Inmunoterapia, una apuesta de futuro.

La inmunoterapia es el conjunto de técnicas terapéuticas cuyo objetivo es modificar el sistema inmune. Para ello usa citoquinas, vacunas, terapias celulares y humorales. (6)

Los antígenos presentes en las células tumorales se pueden clasificar en:

- **Antígenos asociados a tumores (AAT)** están presentes, con una expresión muy baja en las células normales, pero altamente expresados en las células tumorales.
- **Antígenos específicos de tumores** y los **neoantígenos** (antígenos comunes que han sufrido una mutación no sinónima) son reconocidos directamente por el sistema inmune y por ello las técnicas de inmunoterapia actúan más eficazmente sobre ellos.

Vacunas para cáncer de mama.

Encontrar la forma de que el propio sistema inmune reaccione ante ATT, por ejemplo, Her2/neu, es algo que ha inquietado a la comunidad científica bastante tiempo. Estas “vacunas” han mostrado una eficacia baja, ya que los péptidos posibles para usar están limitados por el HLA-A2. Además, estos anticuerpos son eliminados en el timo o por células T. Otro tipo de “vacunas” como las de ADN tampoco tienen resultados satisfactorios. Las basadas en vectores víricos y células dendríticas aún están siendo investigadas. (7)

Transferencia de células T adoptivas

Esta técnica se basa en obtener linfocitos T de la sangre periférica del paciente para posteriormente someterlos a una modificación genética introduciéndoles receptores específicos para el AAT seleccionado. Además, se cultivan para aumentar su número y se activan antes de reintroducirlos en el paciente.

Con este método se consigue salvar los mecanismos de tolerancia periféricos del sistema inmune. (7) Actualmente se están llevando a cabo estudios de esta práctica en cáncer de mama.

Inhibidores de los Checkpoints inmunológicos

Estos fármacos tienen como diana aquellas cascadas de señalización que se encargan de regular la respuesta inmune, ya sea bloqueando los inhibidores o activando los precursores. Los dos puntos principales donde se busca actuar son la interacción entre Células Presentadoras de antígenos y células

T (APC/T cell) y por otro lado los receptores de apoptosis y sus ligandos (PD-1/PD-L1/2). Ya existen inhibidores para estos checkpoints que han mostrado su eficacia para otros tipos de cánceres como el melanoma.

Sobre el primer punto de control, en la actualidad, hay escasa información de la efectividad de anticuerpos anti CTLA-4. Se está estudiando su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con anticuerpos anti PD-a/antiPD-L1. Los fármacos contra receptores de la apoptosis (Pembrolizumab) o sus ligandos (Atezolizumab), que ya están siendo usados eficazmente contra el melanoma, muestran en el cáncer de mama una gran variedad de resultados, una diferencia de hasta el 30%, en los ensayos clínicos dentro de un mismo subtipo de cáncer. Esta disparidad en los resultados se debe principalmente a que no se han hallado biomarcadores que permitan predecir resultados positivos al aplicar los tratamientos.(7)

4.3. Coste del tratamiento de cáncer de mama (8)

En España no se han realizado estudios a nivel estatal de cuánto cuesta tratar a una paciente con este tipo de cáncer. Este tipo de estudios tan solo se han llevado a cabo en el País Vasco, en el cual se recogen únicamente gastos sanitarios y no los personales ni las repercusiones sobre la vida que pueda tener esta enfermedad.

Este trabajo concluye que el uso de Trastuzumab en las pacientes es la parte del tratamiento más cara, llegando a costar un total de 29.754 € por paciente (1.653€ por cada sesión y se les daba 18 sesiones). En segundo lugar queda la radioterapia con 6.810€ (30 sesiones de 227€ cada una). Los autores remarcan que el mayor coste del tratamiento está en la quimioterapia y el Trastuzumab y que hay una relación entre los costes y el estadio del tumor. Mostrando el mayor gasto en los estadios IV, donde la quimioterapia + Trastuzumab tienen un coste anual de 13.213€, lo que hace que el tratamiento en conjunto (2,8 años de media que viven las mujeres de este estadio) eleve su coste a 50.061€

5. DISCUSIÓN

Según la evidencia científica de la que disponemos en el momento actual, en los tumores con receptores Her-2-neu positivo es decir, sensibles a inmunoterapia, la combinación de quimioterapia con inmunoglobulinas humanizadas (Trastuzumab y Pertuzumab) muestra un aumento de supervivencia significativo con respecto al uso de quimioterapia aislada. El

problema de estos tratamientos son sus elevados costes. Es necesaria la búsqueda de biomarcadores que permitan asociar unas respuestas terapéuticas positivas a los fármacos anti-VEGF ya que en la actualidad no hay evidencia de que su uso aumente la supervivencia en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.

6. CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor no declara conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las Cifras del Cáncer en España 2017 [Internet]. [cited 2017 Sep 16]. Available from: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017>
2. Gerardo Antonio Hernández Muñoz, Edgardo T. Bernardello, Alfredo arlos S. D. Barros. Cáncer de Mama al Día. Editorial Médica Panamericana; 576 p.
3. Jay R. Harris, Lippman ME, Morrow M, C. Kent Osborne. Diseases of the breast. 5^o ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Adis; 2014.
4. Dean L. Trastuzumab (Herceptin) Therapy and ERBB2 (HER2) Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310376/>
5. Aalders KC, Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: Facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2017 Feb;53:98–110.
6. Stanculeanu D, Daniela Z, Lazescu A, Bunghez R, Anghel R. Development of new immunotherapy treatments in different cancer types. *J Med Life.* 2016;9(3):240–8.
7. Immunotherapy in Breast Cancer - FullText - Oncology Research and Treatment 2016, Vol. 39, No. 6 - Karger Publishers [Internet]. [cited 2017 Sep 8]. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/446340>
8. Arrospide A, Soto-Gordoa M, Acaiturri T, López-Vivanco G, Abecia LC, Mar J. Coste del tratamiento del cáncer de mama por

estadio clínico en el País Vasco. Rev Esp Salud Pública. 2015 Feb;89(1):93-7.

9. Bibliografía: Swain et al, **Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer.** The new England J Med, 372;8.2015. Extraído de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693012>