



AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

José Baselga Torres

Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona

En los últimos años se ha observado un descenso importante en la mortalidad por cáncer de mama⁽¹⁾. La causa de este declive es claramente multifactorial incluyendo la aplicación global de programas de cribaje, y el uso generalizado de tamoxifeno y de poliquimioterapia en adjuvancia. Datos recientes sugieren que la disminución de la mortalidad por cáncer de mama esta ocurriendo también gracias a la incorporación de medicamentos mas eficaces en enfermedad avanzada, y a mejores esquemas de administración. Algunos de los avances mas significativos en enfermedad avanzada han sido la aplicación sistemática de taxanos, la aparición de trastuzumab, y los nuevos tratamientos hormonales^(2,3).

Recientemente, también han aparecido estudios demostrando un efecto positivo de los taxanos⁽⁴⁾, y de los inhibidores de la aromatasa⁽⁵⁾ en el tratamiento adjuvante del cáncer de mama. Asi mismo, el uso de esquemas de densidad de dosis han demostrado en adjuvancia una significativa mejoría del intervalo libre de recidiva, y paradójicamente, una menor toxicidad⁶. Se espera que la implementacion progresiva de estas estrategias, asi como otras futuras bajo estudio tales como la aplicación de trastuzumab en la adjuvancia, tendrán una repercusión positiva adicional y que permitirán un descenso adicional de la mortalidad global del cáncer de mama.

La pregunta obvia es si, una vez se hayan introducido en la practica oncológica habitual los avances mencionados, se va alcanzar una situación de *plateau* o si, por el contrario, hay evidencia de que los avances en el camino hacia la curación van a seguir. Sostenemos que la última propuesta es la correcta y de que existen, por lo menos, una serie de estrategias de investigación que indican que los avances lejos de estabilizarse van a continuar a un ritmo creciente en un futuro inmediato. Las áreas de particular promesa son:

1. Tratamientos contra dianas moleculares.
2. Perfiles de expresión genética tumoral predictivos de pronostico y de respuesta al tratamiento.
3. La consolidación del modelo de tratamiento neoadyuvante como estrategia de estudio *in vivo* de sensibilidad al tratamiento.

1. TRATAMIENTOS CONTRA DIANAS MOLECULARES

Los nuevos tratamientos biológicos dirigidos contra dianas moleculares se han ido incorporando a los programas de ensayos clínicos en cáncer de mama⁽³⁾. De esta nueva familia de agentes contra dianas moleculares que dictan el comportamiento maligno de la célula tumoral, destacan una serie de compuestos. Para tumores con niveles de expresión normal de erbB2, estamos estudiando un anticuerpo monoclonal denominado 2C4, que se dirige contra la porción extracelular del receptor de erbB2 y que impide la formación de heterodimeros con miembros de la misma familia de receptores de la tirosina quinasa⁽⁷⁾. Simultáneamente, estamos explorando los efectos farmacodinámicos de ZD1839 (Iressa), un inhibidor de bajo peso molecular dirigido contra la actividad tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Substratos por debajo de los receptores de superficie que están siendo "atacados" con nuevos agentes incluyen los miembros de la vía Ras-Ras-Map Kinasa y de la vía del fosfatidylinositol 3-quinasa (PI3K) /Akt/mTOR. Compuestos incluidos en esta categoría son los inhibidores de la farnesilasa de I RAs, inhibidores del Raf, y los inhibidores del mTOR (CCI-779 y Rad001). Hay que destacar que estos agentes han demostrado actividad clínica en los estudios iniciales en pacientes con cáncer de mama avanzado.

también es evidente que el crecimiento tumoral depende en gran medida de las interacciones entre las células cancerosas y su entorno. Las células de cáncer de mama requieren de una angiogenesis mantenida para mantener su viabilidad. Agentes dirigidos a la vía del VEGF (*vascular endothelial growth factor*) son los anticuerpos monoclonales contra el VEGF y uno de sus receptores (VEGFR/flk-1), y moléculas de pequeño peso molecular que inhiben la actividad tirosina kinasa de estos receptores.

Actividad clínica se ha demostrado en cáncer de mama con los anticuerpos anti-VEGF y es posible que su incorporación a estudios de neoadjuvancia nos permita identificar factores predictivos de respuesta a estos agentes. Existe también una evidencia creciente para estudiar el efecto de los inhibidores de la Cox-2, en particular en situaciones de poca enfermedad residual como es el caso de la adjuvancia⁽⁸⁾. En paralelo. Se están produciendo avances en nuestro conocimiento de los mecanismos de acción de los agentes citotóxicos convencionales⁽⁹⁾. Por ejemplo, se entiende ahora que los taxanos estabilizan microtubulos que resultan en apoptosis vía un “checkpoint” G2/M que es p53 independiente. Esto ha llevado a la identificación en procesos de screening de polimerización de tubulinas a las epotilonas, una nueva clase de agentes que han demostrado actividad en cáncer de mama refractario a los taxanos. En estos momentos se va a iniciar, con participación de centros españoles, un estudio de epotilona en neoadjuvancia.

2. PERFILES DE EXPRESIÓN GENÉTICA TUMORAL PREDICTIVOS DE PRONOSTICO Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

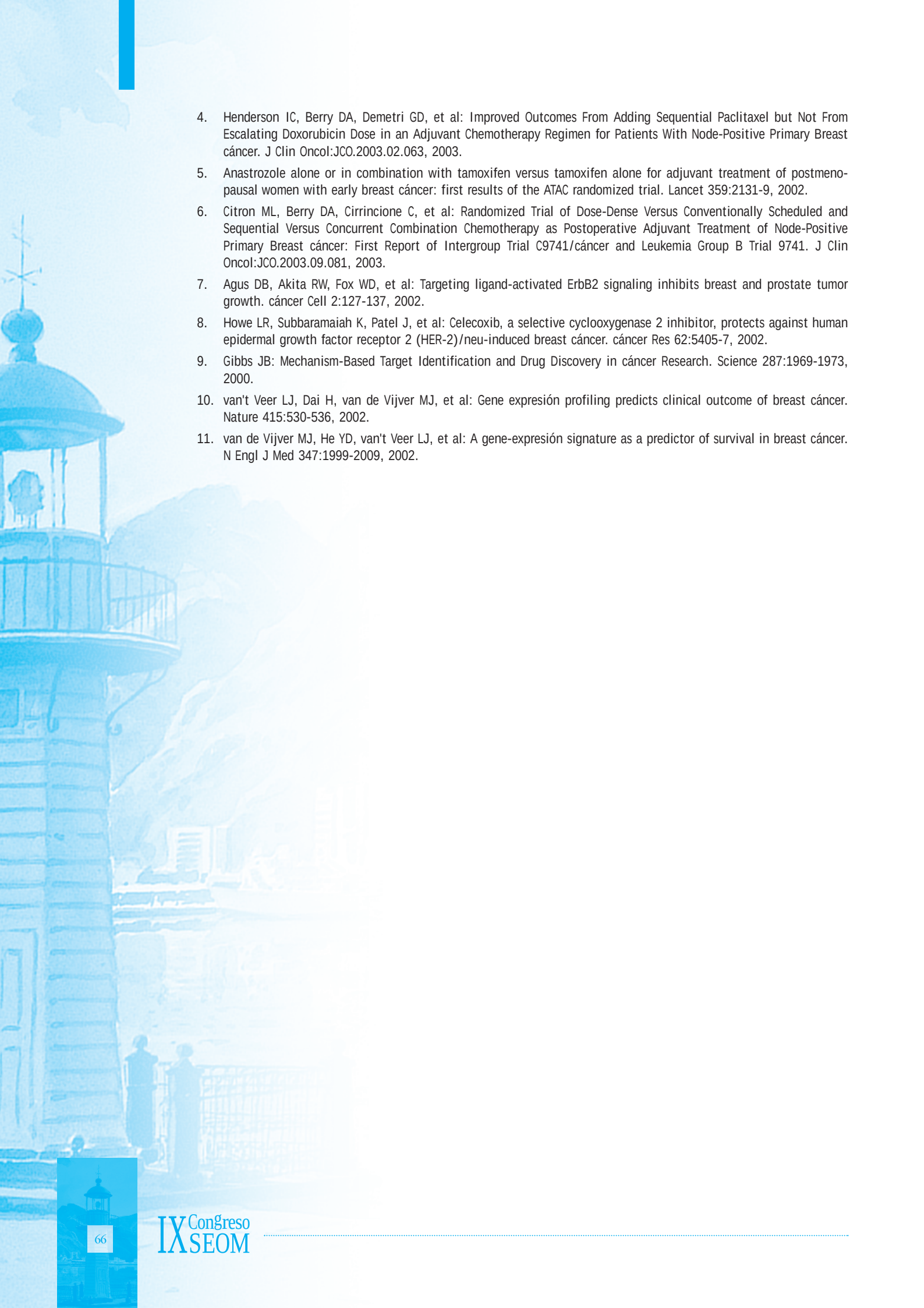
Ante la oferta creciente de nuevas opciones terapéuticas es necesario poder mejorar nuestras herramientas de pronosticación del riesgo de recidiva para evitar el tratamiento insuficiente o excesivo. La clasificación anatomopatológica clásica y los factores predictivos que utilizamos en la actualidad son claramente subóptimos en este respecto. Existen estudios que recientemente han demostrado que utilizando tecnología de *microarrays* para estudiar determinados perfiles de expresión genética, se puede llegar a establecer “firmas” altamente eficaces en la predicción del pronóstico^(10,11). Sin embargo, y de manera potencialmente mas interesante, los perfiles de expresión genética se pueden ver asociados a sensibilidad o resistencia a un tipo de fármaco. Estudios en marcha empiezan a establecer estas correlaciones. Si los resultados iniciales se confirman, implicarían la incorporación del análisis de expresión genética de cada tumor antes de decidir un tratamiento (tóxico y caro). Este enfoque tiene un asombroso paralelismo con el antibiograma que se utiliza en enfermedades infecciosas para escoger el antibiótico adecuado, y podría tener consecuencias muy similares sobre la eficacia del tratamiento.

3. LA CONSOLIDACIÓN DEL MODELO DE TRATAMIENTO NEOADJUVANTE COMO ESTRATEGIA DE ESTUDIO IN VIVO DE SENSIBILIDAD AL TRATAMIENTO

La incorporación de nuevos agentes contra dianas moleculares y la disponibilidad de análisis de los perfiles de expresión de genes pone de manifiesto un nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer de mama: El desarrollo clínico de estos fármacos sera notablemente mas complejo que el de los agentes citotóxicos convencionales. Ante estos nuevos fármacos se va a plantear la necesidad de estudiar *in vivo* la presencia de la diana terapéutica (y del patron de expresión genica correspondiente), de los genes modulados por efecto del tratamiento, y de establecer correlaciones entre efectos a nivel de la diana y medidas de respuesta convencionales. El tratamiento neoadjuvante o primario/previo a la cirugía permite realizar este tipo de estudios y esta facilitando que el cáncer de mama se convierta en un modelo, que Simultáneamente permite a la paciente recibir el tratamiento adecuado y obtener información biológica imprescindible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, et al: Annual Report to the Nation on the Status of cáncer (1973 Through 1998), Featuring Cancers with Recent Increasing Trends. J Natl cáncer Inst 93:824-842, 2001
2. Hortobagyi GN: Developments in chemotherapy of breast cáncer. cáncer 88:3073-9, 2000
3. Baselga J, Norton L: Focus on breast cáncer. cáncer Cell 1:319-22, 2002

- 
4. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast cancer. *J Clin Oncol*:JCO.2003.02.063, 2003.
 5. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 359:2131-9, 2002.
 6. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*:JCO.2003.09.081, 2003.
 7. Agus DB, Akita RW, Fox WD, et al: Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *cancer Cell* 2:127-137, 2002.
 8. Howe LR, Subbaramaiah K, Patel J, et al: Celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, protects against human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)/neu-induced breast cancer. *cancer Res* 62:5405-7, 2002.
 9. Gibbs JB: Mechanism-Based Target Identification and Drug Discovery in cancer Research. *Science* 287:1969-1973, 2000.
 10. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415:530-536, 2002.
 11. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347:1999-2009, 2002.