

Traballo
de fin de
grao

Anticorpos conxugados, a bala máxica contra o cancro: actuación no cancro de mama. Revisión sistemática.

Anticuerpos conjugados, la bala mágica contra el cáncer: actuación en cáncer de mama. Revisión sistemática.

Antibody- drug conjugates, the magic bullet against cancer: role in breast cancer. Systematic review.

Autora: Ana Cid Laso.

Titor: Dr. Rafael Varela Ponte.

Cotitor: Dr. Jesús García Mata.

Cotitora: Dra. Ana Guedella López

Departamento: Departamento de Radiología
y Medicina Física.

(SEPTIEMBRE 2024)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

AGRADECIMIENTOS.

Me gustaría agradecer especialmente a mis cotutores el doctor Jesús García Mata y la doctora Ana Guedella López por salvarme en un momento crítico y enseñarme lo que significa ser buen médico tanto a nivel profesional como personal. Sin su ayuda, apoyo e implicación estos meses esta revisión sistemática no sería posible.

RESUMEN.

Introducción: El cáncer de mama es una de las neoplasias más prevalentes a nivel mundial, siendo el tumor más diagnosticado en mujeres en nuestro medio, representando la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en países desarrollados. Estos tumores son muy heterogéneos desde el punto de vista biológico, la clasificación molecular, basada en la sobreexpresión de moléculas en la superficie de las células tumorales, ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad gracias al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a estas moléculas.

En esta revisión nos centramos en el papel que juegan los anticuerpos conjugados, estos fármacos están formados por un anticuerpo monoclonal capaz de reconocer de manera específica las moléculas sobreexpresadas en la superficie tumoral; este se encuentra unido mediante un enlace estable, escindible o no, a una sustancia con capacidad citotóxica, que al llegar a las células diana produce su muerte y las de las células vecinas en el microambiente tumoral.

Los anticuerpos conjugados han mejorado el pronóstico de mujeres con neoplasias que anteriormente tenían opciones de tratamiento muy limitadas con las terapias tradicionales, mejorando la supervivencia y disminuyendo la toxicidad lo que ha hecho que se establezcan como una de las principales líneas de tratamiento en el cáncer de mama.

Objetivos: El objetivo de esta revisión sistemática es analizar el papel de los anticuerpos conjugados en el tratamiento del cáncer de mama tanto localizado como metastásico, analizando los resultados de los estudios de fase III publicados.

Material y métodos: se ha realizado una revisión sistemática de la literatura médica a través de una búsqueda bibliográfica sistemática realizada en las plataformas Pubmed y Google scholar incluyendo las palabras clave “antibody- drug conjugates and breast cancer”, “trastuzumab emtansina and breast cancer”, trastuzumab deruxtecan and breast cancer” y “sacituzumab govitecan and breast cancer”. Se analizaron estudios en fase III para esta revisión.

Resultados: se han analizado los artículos de forma sistemática basándonos en los siguientes criterios: tipo de estudio, objetivos, criterios de inclusión y exclusión, brazos de estudio, resultados y conclusión.

Conclusiones: los anticuerpos conjugados han revolucionado el tratamiento del cáncer de mama en los diferentes subtipos biológicos. Trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecan y sacituzumab govitecan mejoran de manera significativa la supervivencia global y libre de progresión tanto en estadios iniciales como en enfermedad metastásica.

Palabras clave: Cáncer de mama. Anticuerpos conjugados. Trastuzumab emtansina. Trastuzumab deruxtecan. Sacituzumab govitecan.

RESUMO.

Introdución: O cancro de mama é unha das neoplasias máis prevalentes a nivel mundial, sendo uns dos tumores máis diagnosticados nas mulleres no noso medio, representando a primeira causa de morte por cancro en mulleres en países desenvolto. Estes tumores son moi heteroxeneos desde o punto de vista biolóxico, a clasificación molecular, baseada na sobreexpresión de moléculas na superficie da célula tumoral, revolucionou o tratamento desta enfermidade gracias ó desenvolvemento de novos fármacos dirixidos contra esas moléculas.

Nesta revisión centrámonos no papel que xogan os anticorpos conxugados, estes fármacos están formados por un anticorpo monoclonal capaz de recoñecer de forma específica as moléculas sobreexpresadas na superficie tumoral; este encontrase unido mediante un enlace estable, escindible ou non, a unha sustancia con capacidade citotóxica, que ó chegar as células diana produce a súa morte e a das células veciñas no microambiente tumoral.

Os anticorpos conxugados melloraron o prognóstico das mulleres con neoplasias que anteriormente tiñan opcións de tratamento moi limitadas cas terapias tradicionais, mellorando a supervivencia e diminuíndo a toxicidade, o que fixo que se estableceran como unha das principais liñas de tratamento no cancro de mama.

Obxectivo: O obxectivo desta revisión sistemática é analizar o papel dos anticorpos conxugados no tratamento do cancro de mama tanto localizado como metastásico, analizando os resultados dos estudos de fase III publicados.

Material e métodos: Realizouse unha revisión sistemática da literatura médica a través dunha búsqueda bibliográfica sistemática realizada nas plataformas Pubmed e Google scholar incluíndo as palabras clave “antibody- drug conjugates and breast cancer”, “trastuzumab emtansina and breast cancer”, trastuzumab deruxtecan and breast cancer” e “sacituzumab govitecan and breast cancer”. Analizáronse os estudos de fase III.

Resultados: Analizáronse os artigos de forma sistemática baseándonos nos seguintes criterios: tipo de estudo, obxectivos, criterios de inclusión e exclusión, brazos de estudo, resultados e conclusións.

Conclusións: Os anticorpos conxugados revolucionaron o tratamento do cancro de mama nos diferentes subtipos biolóxicos. Trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecan e sacituzumab govitecan melloran de forma significativa a supervivencia global e libre de progresión tanto en estadíos iniciais como en enfermidade metastásica.

Palabras clave: Cancro de mama. Anticorpos conxugados. Trastuzumab emtansina. trastuzumab deruxtecan. Sacituzumab govitecan.

SUMMARY.

Introduction: Breast cancer is one of the most prevalent neoplasms worldwide, being the most diagnosed tumor in women in our region and representing the leading cause of cancer death in women in developed countries. These tumors are highly heterogeneous from a biological perspective, the molecular classification, based on the overexpression of molecules on the surface of tumor cells, has revolutionized the treatment of this disease thanks to the development of new drugs targeted at these molecules.

In this review, we focus on the role played by antibody-drug conjugates, these drugs consist of a monoclonal antibody capable of specifically recognizing the overexpressed molecules on the tumor surface; it is attached via a stable or cleavable link to a cytotoxic substance that, upon reaching the target cells, induces their death as well as the death of neighboring cells in the tumor microenvironment.

Antibody-drug conjugates have improved the prognosis for women with neoplasms that previously had very limited treatment options with traditional therapies, improving survival and reducing toxicity, establishing them as one of the main lines of treatment in breast cancer.

Objectives: The objective of this systematic review is to analyze the role of antibody-drug conjugates in the treatment of both localized and metastatic breast cancer, by examining the results of published phase III studies.

Material and Methods: A systematic review of the medical literature was conducted through a systematic bibliographic search on the PubMed and Google Scholar platforms, including the keywords "antibody-drug conjugates and breast cancer," "trastuzumab emtansine and breast cancer," "trastuzumab deruxtecan and breast cancer," and "sacituzumab govitecan and breast cancer." Phase III studies were analyzed for this review.

Results: The articles were systematically analyzed based on the following criteria: study type, objectives, inclusion and exclusion criteria, study arms, results, and conclusions.

Conclusions: Antibodies- drug conjugates have revolutionized the treatment of breast cancer across different biological subtype. Trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, and sacituzumab govitecan significantly improve overall and progression-free survival in both early and metastatic disease stages.

Keywords: Breast cancer. Antibody-drug conjugates. Trastuzumab emtansine. Trastuzumab deruxtecan. Sacituzumab govitecan.

ÍNDICE

1. Introducción	10
1.1. Epidemiología.	
1.2. Factores de riesgo.	
1.3. Genética.	
1.4. Diagnóstico.	
1.5. Clasificación molecular.	
1.5.1. Luminal.	
1.5.2. HER2.	
1.5.3. Triple negativo.	
1.6. Estadificación.	
1.6.1. Categoría T.	
1.6.2. Categoría N.	
1.6.3. Categoría M.	
1.6.4. Estadío tumoral.	
1.7. Tratamiento.	
1.8. Pronóstico.	
2. Anticuerpos conjugados.....	19
2.1 Bala mágica y anticuerpo conjugado: concepto.	
2.2 Estructura del conjugado fármaco anticuerpo (ADC).	
2.2.1. Anticuerpo monoclonal.	
2.2.2. Carga útil.	
2.2.3. Enlace.	
2.3 Mecanismo de acción.	
2.4 Toxicidad.	
2.5 Pasado, presente y futuro.	
2.6 Uso en cáncer de mama.	
3. Objetivos.....	25
4. Material y métodos.	25
5. Resultados.	26
5.1 T-DM 1 en cáncer de mama avanzado.	
5.2.T-DM 1 en cáncer de mama precoz.	
5.3. Trastuzumab deruxtecan en cáncer de mama avanzado HER2+.	
5.4Trastuzumab deruxtecan en cáncer de mama avanzado HER2 low.	
5.5. Sacituzumab govitecan en cáncer de mama metastásico triple negativo.	
5.6- Sacituzumab govitecan en cáncer de mama metastásico luminal.	
6. Discusión.	46
7. Conclusiones.....	49
8. Referencias bibliográficas.	50

ABREVIATURAS.

- TSH: terapia hormonal sustitutiva.
- SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.
- BAG: punción aspiración con aguja gruesa.
- IHC: inmunohistoquímica.
- ISH: hibridación in situ.
- HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- HR: receptores hormonales.
- CK: citoqueratinas.
- EGFR1: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer.
- SERM: moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.
- ADC: Anticuerpo conjugado.
- FDA: Food and Drug Administration.
- mAb: anticuerpo monoclonal.
- Fabs: fragmentos de unión al antígeno.
- Fc: fragmento constante del anticuerpo.
- PBDs: pirrolobenzodiazepinas.
- DAR: relación fármaco anticuerpo.
- T-DM1: Trastuzumab emtansina.
- T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.
- SG: supervivencia global.
- SLP: supervivencia libre de progresión.
- RECIST: Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.
- NCI CTCAE: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer.
- SNC: sistema nervioso central.
- NYHA: New York Heart Association.
- STEEP: Standard Definitions for Efficacy Endpoints.
- NEJM: New England Journal of Medicine.
- JCO: Journal of Clinical Oncology.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Epidemiología.

El cáncer de mama es una de las neoplasias más prevalentes a nivel mundial. En 2020 se reportaron 2,3 millones de casos, representando el 12% de todos los casos nuevos de cáncer a nivel global. (1).

Es la neoplasia más frecuente en mujeres en nuestro medio, presentándose en una de cada ocho mujeres a lo largo de su vida (2), sobre todo tras la cuarta década de vida. Su incidencia es menor en varones, siguiendo una proporción varón: mujer de 1:100 (2). En nuestro país se estima una cifra de en torno a 36.000 nuevos casos diagnosticados en 2024, siguiendo la tendencia ascendente de estos últimos años (3).

A pesar de que la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en los últimos años gracias a las campañas de detección precoz, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, siendo responsable de casi 700.000 muertes en 2020 a nivel mundial (2) y casi 7.000 muertes en España en 2022 (3). Por otro lado, 1 de cada 9 nuevos diagnósticos se presentan como enfermedad metastásica (4), reduciendo la supervivencia a los cinco años hasta el 82,8% (2).

1.2. Factores de riesgo.

La edad es uno de los factores de riesgo más determinantes en la incidencia y severidad del cáncer de mama. De hecho, el 75% de estas neoplasias se presentan en mujeres durante la sexta década de vida, aunque no es infrecuente su aparición en pacientes jóvenes (2,5).

Además, se ha demostrado que el papel de los factores hormonales es clave en la patogénesis de la enfermedad, recalcando la importancia de la vida menstrual activa de las pacientes. Una menarquia precoz (previa a los 12 años), un primer embarazo a término tardío (después de los 35 años) y una menopausia tardía (tras los 55 años) aumentan el riesgo de cáncer de mama. A su vez, tanto el embarazo como la lactancia materna se asocian con una atenuación significativa del riesgo de cáncer de mama, independientemente de la paridad o de la edad de la primera gestación, que es debido al retraso en la reinstauración de los ciclos menstruales y a la reducción de los niveles de estrógenos circulantes. (2)

Así mismo, el aporte exógeno de estrógenos también juega un papel importante en el desarrollo de tumores de mama. En las mujeres no menopáusicas, el uso de anticonceptivos orales puede condicionar un leve aumento del riesgo relativo durante la duración del tratamiento, pero presenta un efecto protector contra los cánceres epiteliales de ovario y endometrio.

Por otro lado, en las mujeres postmenopáusicas la terapia hormonal sustitutiva (TSH) con estrógenos equinos conjugados sí que se ha demostrado el incremento de

riesgo de cáncer de mama duplicándolo a los seis o siete años tras el inicio del tratamiento, el cual disminuye considerablemente tras su suspensión (5).

El consumo moderado de alcohol, la obesidad central, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 son factores de riesgo tanto en la aparición como en la recurrencia del cáncer mamario. (5). La densidad del tejido mamario puede variar a lo largo de la vida y en general una mayor densidad mamaria es sinónimo de mayor riesgo en mujeres tanto antes como después de la menopausia. (2)

Las distintas etnias también influyen de manera diversa en el origen y evolución de la patología. Es más frecuente en pacientes caucásicas de Europa occidental o Estados Unidos y menos frecuente en pacientes de etnia asiática, presentándose en una relación de una de cada cinco mujeres y una de cada diez respectivamente. Sin embargo, se ha observado que el riesgo se iguala en mujeres asiáticas que a edades tempranas migran a estas zonas geográficas, poniendo de manifiesto la importancia de los factores ambientales. Además, en mujeres de etnia negra los tumores se suelen diagnosticar de forma más precoz, más avanzados y en estadios más agresivos, presentando por tanto un mayor riesgo respecto a mujeres asiáticas, latinas y americanas.

Por último, la exposición a radiación sobre todo en adolescentes o durante los primeros años de vida fértil también aumenta el riesgo, especialmente antes de los 30 años (2).

1.3. Genética.

Los casos hereditarios de cáncer de mama representan entre un 5-10% del total y se relacionan con polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). Los genes BRCA1 y BRCA2 (localizados en 17q21 y 13q12) son los más estudiados y se relacionan no solo con el riesgo de cáncer de mama si no también con el de ovario. Estas mutaciones aumentan la posibilidad de padecer cáncer en un 60-80% de por vida.

Los tumores que suelen presentar las mujeres con mutación en BCRA1 son casi exclusivamente triple negativos mientras que los de las alteraciones de BCRA2 pueden ser positivos para receptores de estrógenos.(6)

P53, PTEN, PALB1, CDH1 y STK11 son genes supresores tumorales que también tienen implicaciones clínicas importantes en el riesgo de desarrollo de tumores de mama con una penetrancia relativamente alta (6). Además, el 70-75% de los tumores presentan una sobreexpresión de los receptores de estrógenos; de ellos hasta un 50 % presenta sobreexpresión de los receptores de progesterona. Por último, también se ha descrito la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano en el 15-25% de los casos. (7)

1.4. Diagnóstico.

En la actualidad, en nuestro país se recomienda la mamografía bienal como cribado del cáncer de mama en todas las mujeres entre cincuenta y sesenta y nueve años, que ha demostrado una reducción de la mortalidad significativa (2).

En mujeres con elevado riesgo genético [BRCA1 y 2, Síndrome de Li-Fraumeni, (mutación p53), Cowden (mutación PTENT) o Bannayan- Rileu-Ruvalcaba] y en pacientes que presenten mamas de densidad elevada u otros factores que aumenten el riesgo de cáncer de mama se recomienda iniciar el cribado a edades más tempranas y en intervalos de tiempo más cortos. En este caso la prueba de imagen de elección es la RMN, ya que su valor predictivo negativo es elevado en mujeres con riesgo aumentado. (5)

La autoexploración mamaria y la realizada por los profesionales tiene baja sensibilidad y especificidad por lo que no se recomienda de forma regular, pero las mujeres sí que deben de estar familiarizadas con el aspecto y características de sus mamas para poder detectar y comunicar cualquier cambio. (5)

En muchos casos, el proceso diagnóstico de una neoplasia de mama comienza con un hallazgo anómalo tanto en una prueba de imagen como en la exploración física tras la palpación de alguna masa. Algunas características tales como una consistencia firme, una forma irregular, la falta de dolor, o la fijación y compresión contra la pared torácica subyacente pueden sugerir que una masa mamaria tiene una etiología maligna (5).

Las pruebas de imagen nos permiten clasificar las lesiones evidenciadas según el sistema de clasificación radiológica BIRADS que agrupa las lesiones en función del grado de sospecha, permitiendo establecer los siguientes pasos del algoritmo diagnóstico y tratamiento en caso de ser necesario. (8)

La aproximación diagnóstica anatomopatológica es necesaria en el caso de lesiones sospechosas de malignidad. La punción con aguja gruesa (BAG) es la técnica de elección para lesiones palpables y no palpables BIRADS 4 y 5. (9)

Una vez confirmado el diagnóstico maligno es imprescindible realizar un estudio de extensión. En aquellas pacientes en las que existe sospecha de enfermedad avanzada está indicada la realización de un TC toracoabdominopélvico y una gammagrafía ósea o una PET/TC. (10)

1.5. Clasificación molecular.

El cáncer de mama es una neoplasia con mucha heterogeneidad clínica y biológica. Su clasificación molecular ha revolucionado la comprensión y el tratamiento de esta enfermedad, permitiendo un manejo más personalizado.

Esta clasificación se basa en el estudio de la presencia o ausencia de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, la sobreexpresión del receptor 2 del factor de

crecimiento epidérmico humano (HER2) y en el índice de proliferación Ki-67, que son predictivos y pronósticos (11).

La presencia de receptores hormonales y un índice Ki-67 bajo se relacionan con un mejor pronóstico, mientras que la sobreexpresión de HER2 (presente en el 15-20% de los tumores) confiere una mayor agresividad.

Según estas variables podemos clasificar a los tumores en tipo luminal, tipo HER 2+ y triple negativo.

1.5.1. Luminal.

Las neoplasias luminales son las más frecuentes, representando un 75- 80% de los cánceres de mama. Este grupo se caracteriza por la presencia de receptores hormonales de estrógenos positivos. Sin embargo, atendiendo a otras características las podemos subclasificar en los siguientes subgrupos:

Por un lado, los luminales tipo A, que constituyen el 50% de estas neoplasias, se caracterizan por la positividad para receptores de progesterona, una baja expresión de Ki-67 (<20%) y una ausencia de HER2. Se trata de un subtipo de bajo grado y de crecimiento lento, por lo que se asocian con un buen pronóstico y una mayor supervivencia, así como una excelente respuesta al tratamiento hormonal (7).

Por otro lado, el 10-20% son luminales tipo B. Este grupo de pacientes puede contar con la presencia o ausencia tanto de receptores de progesterona como de receptores para HER2, pero todos ellos presentan un índice de Ki-67 elevado, características que les confieren una mayor agresividad. Estas pacientes se benefician ya no solo del tratamiento hormonal sino también de tratamiento con quimioterapia. (7)

1.5.2. HER2.

Los pacientes HER2 representan el 10-15% de los tumores de mama. Se caracterizan por su alta expresión de HER2 y la negatividad para receptores hormonales (ER y PR). Se trata de un tipo de pacientes con mayor agresividad y peor pronóstico, pero con buena respuesta a tratamiento dirigido contra la proteína HER2/neu asociado a la quimioterapia (7).

Cabe mencionar un subtipo de pacientes, aquellos que presentan una baja expresión del receptor HER2, clasificados como HER2 por inmunohistoquímica (IHC) 1+ o 2+ con hibridación in situ (ISH) negativa, denominados HER2- low. Estos pacientes no presentan la sobreexpresión o amplificación típica de los cánceres HER 2 positivos, y pueden ser positivos o negativos para receptores hormonales (HR). La identificación de HER2-low tiene implicaciones en el tratamiento, permitiendo el uso de nuevas terapias dirigidas. (10)

1.5.3. Triple negativo.

Este grupo de pacientes representa el 20% de los tumores de mama y se caracteriza por la negatividad tanto para receptores hormonales como para HER2. Estos tumores expresan otros marcadores tales como citoqueratinas (CK) 5/6 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR1) que nos permite diferenciar entre triple negativo basal (expresión conjunta de CK 5/6 y EFGFR1) y no basal (expresión aislada de EFGFR1).

En general afectan a mujeres menores de 40 años y afroamericanas. Son altamente proliferativos y poco diferenciados por lo que muchas veces son diagnosticados en estadios avanzados y suelen precisar manejo con quimioterapia (7).

Subtipo molecular	Surrogado inmunohistoquímico	Características
Luminal A	Luminal A	<ul style="list-style-type: none"> • RE positivo • HER2 negativo • Ki 67 bajo • RP alto • Plataforma molecular de bajo riesgo (si está disponible)
Luminal B	Luminal B (HER 2 negativo)	<ul style="list-style-type: none"> • RE positivo • HER2 negativo • Ki 67 alto o RP bajo • Plataforma molecular de alto riesgo (si está disponible)
	Luminal B (HER 2 positivo)	<ul style="list-style-type: none"> • RE positivo • HER2 positivo • Cualquier Ki 67 • Cualquier RP
HER 2 enriched	HER 2 positivo (no luminal)	<ul style="list-style-type: none"> • HER 2 positivo • RE y RP negativos
Basal like	Triple negativo (ductal)	<ul style="list-style-type: none"> • HER 2 negativo • RE y RP negativos

Tabla 1: Tabla clasificación molecular del cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica.(11)

1.6. Estadificación del cáncer de mama.

El método de estadificación más común y ampliamente utilizado para la mayoría de las neoplasias, incluyendo el cáncer de mama, es el sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Este sistema clasifica las neoplasias en dos modalidades: una clínica (cTNM), que se fundamenta en la exploración física, pruebas de imagen y biopsia y otra histopatológica (pTNM), que se basa en los hallazgos histológicos obtenidos durante la cirugía. Los resultados pueden diferir entre los dos métodos, aunque ambos valoran las mismas características, que son el tamaño del tumor primario (T), la afectación de ganglios linfáticos regionales (N), la presencia de metástasis (M), el estado

de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2 y el grado de diferenciación (G). (12)

1.6.1. Categoría T.

Consiste en el análisis del tamaño, la localización y la diseminación del tumor primario a la piel o a la pared torácica debajo del seno. Según esto se le asigna un número de 0 a 4, asociando números más elevados con una mayor afectación local:

- TX: no hay información o no fue posible analizar el tumor primario.
- T0: no hay evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma in situ (DCIS, o enfermedad de Paget del seno sin masas tumorales asociadas).
- T1: tumor primario menor o igual a 2 cm de ancho.
- T2: tumor primario mide entre 2-5 cm de ancho.
- T3: tumor primario de más de 5 cm de ancho.
- T4: tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared o piel del tórax o es un carcinoma inflamatorio. (12)

1.6.2. Categoría N.

Valora la afectación de los ganglios linfáticos cercanos al tumor basándose en su aspecto al examinarlos en el microscopio y cuantos están afectados. Según esto se le asigna un número de 0 a 3:

- NX: no hay información sobre los ganglios o no fue posible analizarlos.
- N0: los ganglios regionales están libres de enfermedad.
- N1: la diseminación del tumor primario afecta de 1 a 3 ganglios axilares ipsilaterales y/o afectan a los mamaros internos.
- N2: afecta de 4 a 9 ganglios axilares o ha agrandado los mamaros internos.
- N3: afecta a 10 o más ganglios axilares; afecta a ganglios infraclaviculares, supraclaviculares; afecta a un ganglio linfático axilar y ha agrandado los mamaros internos; afecta a 4 o más axilares y se encuentra en pequeñas cantidades en los mamaros internos. (12)

1.6.3. Categoría M.

Valora la presencia o no de metástasis a distancia del tumor primario. La clasificación consta de dos categorías numéricas, 0 o 1:

- MX: no se puede evaluar la diseminación a distancia.
- M0: no hay propagación a distancia en las pruebas de imagen o en el examen físico.
- M1: el cáncer se propagó a órganos distantes (hueso, pulmón, cerebro o hígado) según las pruebas de imagen, examen físico y/o biopsia. (12)

1.6.4. Estadío tumoral.

La clasificación del cáncer de mama en diferentes estadios nos ayuda a determinar la gravedad y el pronóstico del cáncer de mama, así como a realizar la planificación del mejor enfoque terapéutico para cada paciente. (12)

Stage	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1 ^a	N0	M0
Stage IB	T0, T1	N1mi	M0
Stage IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Tabla 2: Estadíos tumorales en cáncer de mama. Guía ESMO para la práctica clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de mama en etapas tempranas. (13)

1.7. Tratamiento.

El manejo del cáncer de mama requiere de una evaluación individualizada y multidisciplinaria de cada caso. Según el estadio de la enfermedad y las características moleculares del tumor nos podemos plantear la necesidad de un tratamiento locorregional y/o terapia sistémica.

El abordaje quirúrgico del tumor primario es la terapia de elección en pacientes con enfermedad local resecable. Esta aproximación cuenta con dos modalidades que atienden al estadiaje del tumor y a las necesidades de la paciente, bien mediante la

realización de tumorectomía o mastectomía, acompañadas de la extirpación del ganglio centinela o linfadenectomía en casos seleccionados. En las pacientes en las que se realiza tumorectomía está indicada la radioterapia posterior con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la supervivencia de las pacientes. (5)

Además, en ocasiones está indicada la asociación de tratamiento sistémico adyuvante con quimioterapia en pacientes seleccionadas de alto riesgo, determinado por el tamaño tumoral, la afectación adenopática, el grado de diferenciación y el porcentaje de Ki-67 entre otros. (5)

Por otro lado, la terapia hormonal basada en el bloqueo de la acción hormonal de la que depende el crecimiento del tumor está indicada en los casos en los que el cáncer de mama presente receptores hormonales de estrógenos o progesterona positivos. Dentro de esta familia existen varios tipos de fármacos, pero los más utilizados son los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), y los inhibidores de la aromataasa (letrozol, anastrozol y exemestano), que basan su mecanismo de acción en la inhibición de la síntesis de estrógenos en tejidos periféricos.

Los SERM son el tratamiento hormonal de elección en mujeres premenopáusicas. En concreto, el Tamoxifeno que disminuye el riesgo de nuevos tumores en los casos de carcinoma ductal in situ y reduce el riesgo de recidiva locoregional. En mujeres postmenopáusicas se indica de forma preferente la terapia con inhibidores de la aromataasa por su mayor capacidad de reducción de riesgo de recurrencia ya sea en monoterapia o combinados con tamoxifeno, en comparación con el tratamiento solamente con tamoxifeno. (14)

Por otro lado, en pacientes con enfermedad avanzada en la que la opción curativa con cirugía no es posible, la finalidad del tratamiento busca cronificar la enfermedad manteniendo una adecuada calidad de vida, empleando para ello la terapia sistémica con quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia, según las características de cada paciente.

La terapia dirigida se basa en el empleo de moléculas frente a dianas específicas del tumor que mediante una mayor selección buscan aumentar la eficacia del tratamiento reduciendo los efectos adversos secundarios al mismo. Dentro de esta modalidad de tratamiento se encuentran los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, los fármacos conjugados, los inhibidores de las ciclinas dependientes de quinasas, los inhibidores de la vía PI3K y los inhibidores mTOR. (5)

1.8. Pronóstico.

El cáncer de mama sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial con casi 700 000 muertes en 2020 y unas 7.000 defunciones en España en 2022, la mayoría en mujeres de más de 75 años. (2)

Según datos de la American Cancer Society, la esperanza de vida global a los 5 años es del 82,8%. En pacientes con enfermedad localizada la esperanza de vida a cinco años supera el 99% en enfermedad localizada, desciende hasta un 86,3% cuando existe afectación ganglionar regional y alcanza cifras del 31% cuando existe diseminación a distancia, poniendo de manifiesto la importancia del estadiaje en cuanto a pronóstico. (15)

2. ANTICUERPOS CONJUGADOS.

2.1. Bala mágica y anticuerpo conjugado: concepto.

A principios del siglo XX Paul Ehrlich propone por primera vez el concepto de bala mágica, que se basaba en el uso de agentes dirigidos que actuasen de manera selectiva sobre dianas específicas presentes en ciertos patógenos sin dañar a las células sanas del organismo con el fin de evitar los efectos adversos asociados.

Este concepto está estrechamente ligado a los anticuerpos conjugados, un tipo de terapia dirigida utilizada en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades que se une de forma selectiva a epítomos presentes en las células tumorales y a los cuales va unido una molécula citotóxica.

Tras varios años de desarrollo, no fue hasta los años ochenta cuando se realiza el primer ensayo clínico humano con anticuerpos conjugados a un fármaco (ADC) con un fármaco conjugado a la vindesina pero con resultados poco alentadores que retrasaron la incorporación de estas moléculas hasta el año 2000, cuando se aprueba en primer ADC por la Food and Drug Administration (FDA), el gemtuzumab ozogamicina, para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda CD33 positivo, abriendo el camino para el resto de moléculas tanto en neoplasias hematológicas como en neoplasias de órgano sólido. (16)

2.2. Estructura del conjugado fármaco anticuerpo (ADC).

2.2.1. Anticuerpo monoclonal.

El anticuerpo monoclonal (mAb) es una molécula que reconoce de una forma altamente selectiva un antígeno presente en las células tumorales.

Está compuesto por dos fragmentos de unión al antígeno (Fabs) que se encargan del reconocimiento del epítomo presente en dicho antígeno y de un fragmento constante (Fc) que se encarga de la activación de las células efectoras inmunes. (17)

De forma ideal los antígenos reconocidos por el anticuerpo deberían expresarse de forma abundante y homogénea en la superficie de las células tumorales, con una expresión baja o nula en células sanas y con una afinidad elevada por el anticuerpo monoclonal. Así mismo, se buscan anticuerpos con una vida media larga e inmunogenicidad y reactividad bajas. En la actualidad los anticuerpos que mejor se adaptan a estas características son las IgG1, conocidos por su alta capacidad para activar

el sistema inmune, su larga vida media, su bajo peso molecular y su amplia distribución tanto dentro como fuera de los vasos sanguíneos. (18)

2.2.2. Carga útil.

La carga útil es el mediador del efecto antitumoral de alta potencia. Se trata de una sustancia activa, típicamente un fármaco quimioterapéutico, responsable del efecto citotóxico contra la célula diana (19). A pesar de la variabilidad de moléculas empleadas en este contexto, distinguimos dos familias de fármacos principales, los agentes dirigidos a los microtúbulos y los agentes que dañan el ADN.

Los agentes dirigidos contra los microtúbulos basan su acción en la detección del ciclo celular a nivel de la fase G2/M mediante la inhibición de la formación de los husos mitóticos durante la segregación cromosómica, causando la apoptosis posterior de la célula. Algunos de los agentes más conocidos de esta familia son las mitostatinas (DM1, DM4) y las auristatinas (MMAE, MMAF).

Por otro lado, los agentes que dañan al ADN causan la detención del ciclo celular mediante la alquilación, escisión, reticulación o intercalación con los surcos de la doble hélice, lo que les confiere una mayor citotoxicidad. Dentro de esta familia encontramos fármacos como las calicheamicinas, las doucarmicinas y pirrolobenzodiazepinas (PBDs) entre otros.

Sin embargo, otras alternativas como los inhibidores de la ARN polimerasa y los inhibidores de los espliceosomas también tienen su papel en este contexto. Además, numerosas alternativas están siendo testadas con el fin de encontrar moléculas más potentes ante dianas más selectivas.

Por último, es importante destacar el concepto de la relación fármaco-anticuerpo (DAR), que nos habla acerca del número de moléculas de carga útil conjugadas a cada anticuerpo monoclonal y que se relaciona de forma directa con la potencia del fármaco conjugado. (17)

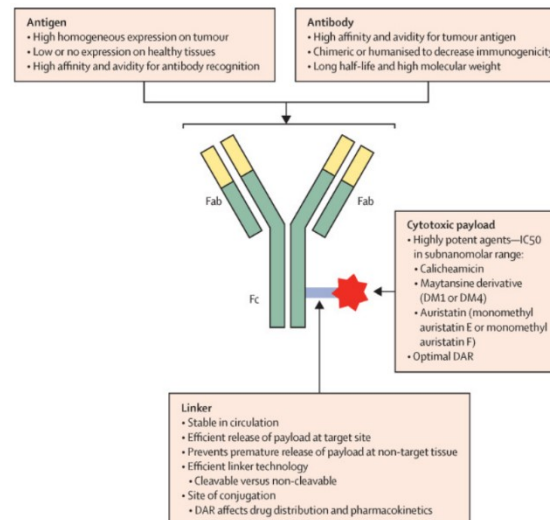
2.2.3. Enlace.

Los enlaces son las conexiones que se encargan de la unión del agente citotóxico al anticuerpo monoclonal durante su transporte por el organismo que presentan mecanismos específicos de escisión en el sitio diana para evitar los efectos adversos asociados a la liberación del fármaco fuera del objetivo. Los enlaces son factores influyentes significativos de la farmacocinética y farmacodinámica de la molécula, condicionando tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento (18). Se pueden clasificar en escindibles y no escindibles.

Los enlaces escindibles son los más frecuentes y se caracterizan por la capacidad de separarse tanto en la célula diana como en el microambiente tumoral tras la exposición a enzimas, fotoirradiación o componentes químicos tales como el glutatión presente en células cancerosas o los valores de pH ácido característicos de los lisosomas. Una de sus

ventajas es la gran versatilidad que presentan y una mayor capacidad de producir efecto bystander.

Por otro lado, los enlaces no escindibles dependen de la degradación lisosomal mediante proteasas para la liberación de la carga útil. Esta característica les confiere una mayor estabilidad en el plasma y mayor seguridad, con menor toxicidad asociada pero también con una menor capacidad de producir efecto bystander (18).



Figural: Estructura anticuerpos conjugados. Anticuerpos conjugados contra el cáncer. C. Chau et al,(17)

2.3. Mecanismo de acción.

La administración intravenosa del fármaco evita su exposición al ambiente ácido del tubo gastrointestinal con el fin de reducir la liberación de la carga útil de aquellos anticuerpos que posean un enlace escindible químico. De forma habitual, el ADC circula por el torrente sanguíneo hasta que se produce la identificación del antígeno expresado en la superficie tumoral por parte del anticuerpo monoclonal, uniéndose ambos de forma específica. Tras la interacción antígeno-anticuerpo se produce la internalización de la molécula y la posterior liberación de la carga útil en el interior celular tras su escisión lisosomal. Además, en aquellos ADC en los que existe un enlace escindible esta liberación de la carga útil puede realizarse en el microambiente tumoral, aumentando así el efecto bystander (17,18).

El efecto bystander se refiere a la capacidad del ADC de afectar no solo a las células tumorales que expresan el antígeno diana sino también a aquellas células vecinas que no expresan ese receptor. Esta facultad permite la eliminación de células tumorales heterogéneas a expensas de una potencial mayor toxicidad en tejidos sanos. (18)

2.4. Toxicidad.

La complejidad inherente en el desarrollo de ADCs radica en la búsqueda de una alta especificidad hacia las células diana y una baja toxicidad sistémica. Sin embargo, esta meta es difícil de alcanzar en la práctica clínica habitual, por lo que los conjugados a menudo muestran efectos adversos que limitan su ventana terapéutica.

Es importante comprender que las toxicidades pueden derivarse de cualquiera de los tres componentes del anticuerpo conjugado, aunque el principal determinante suele ser el fármaco citotóxico. Aquellos tejidos normales que tienen una mayor tasa de división tales como las células de la mucosa digestiva, los folículos pilosos y las células mieloides suelen ser los más afectados. (20)

Estas toxicidades variarán, por tanto, dependiendo del tipo de carga útil asociada. La mayoría de los ADC presentan toxicidad hematológica en forma de neutropenia y trombocitopenia, pero algunos de ellos presentan toxicidades específicas, como la neuropatía periférica secundaria al tratamiento con MMAE o la toxicidad ocular secundaria al tratamiento con MMAF y DM4, entre otros. Además, la toxicidad pulmonar se ha descrito en numerosos ensayos clínicos como uno de los efectos adversos clínicamente más relevantes. (20)

2.5. Pasado, presente y futuro.

Durante los últimos años numerosas moléculas han demostrado su papel en el tratamiento de neoplasias de órgano sólido. En esta revisión repasaremos el papel de los anticuerpos conjugados en el tratamiento del cáncer de mama localizado y avanzado. Sin embargo, estos fármacos también son una realidad en la práctica clínica habitual en otras neoplasias como el cáncer urotelial. Además, existen numerosos ensayos clínicos fase III en marcha con resultados prometedores en neoplasias gástricas y pulmonares. (21)

2.6. Uso en cáncer de mama.

El primer ADC aprobado para el tratamiento de un tumor sólido fue el trastuzumab emtansina (T-DM1) en 2013, indicado para el cáncer de mama metastásico HER2+. El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano es una glicoproteína transmembrana que, cuando está sobreexpresada, promueve el crecimiento y la proliferación descontrolada de las células tumorales a través de la activación de vías de señalización protooncogénicas. La sobreexpresión de este receptor confiere a los pacientes un fenotipo de mayor agresividad y peor pronóstico. (10)

El T-DM1 combina el anticuerpo monoclonal trastuzumab, que se dirige específicamente a HER2, con el agente citotóxico DM1, un antimetabólico inhibidor de los microtúbulos. Están unidos mediante un enlace no escindible de tioéter con una DAR de 3.5:1. La unión específica del fármaco a la molécula HER2 y su posterior internalización en la célula producen la detención del ciclo celular y la consiguiente apoptosis de la célula diana, resultando en una acción altamente eficaz y menos tóxica que los esquemas de quimioterapia convencionales. (17)

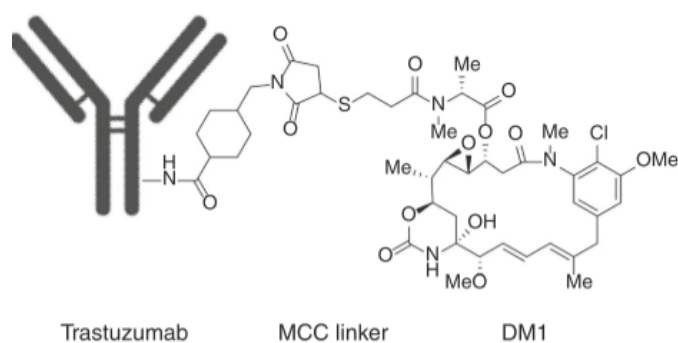


Figura 2: Estructura de TDM-1. Mecanismos de resistencia de trastuzumab emtansina (T-DM1) en cáncer de mama HER2+. H. Barker et al, BJC. (22)

Otro de los fármacos que ha demostrado un papel en el tratamiento del cáncer de mama es el trastuzumab deruxtecan (T-DXd), que comparte diana terapéutica con el T-DM1 puesto que también está formado por el anticuerpo monoclonal trastuzumab. Sin embargo, en este caso el anticuerpo se une mediante un enlace escindible al deruxtecan, un inhibidor de la topoisomerasa I que ejerce su función provocando el daño en el ADN, provocando posteriormente la apoptosis celular. En este caso, el fármaco presenta una mayor proporción en el cociente fármaco-anticuerpo con una DAR de 8:1. Así mismo, la habilidad de escisión del enlace le confiere la capacidad de provocar un mayor efecto bystander, aumentando así la citotoxicidad de la molécula. (19)

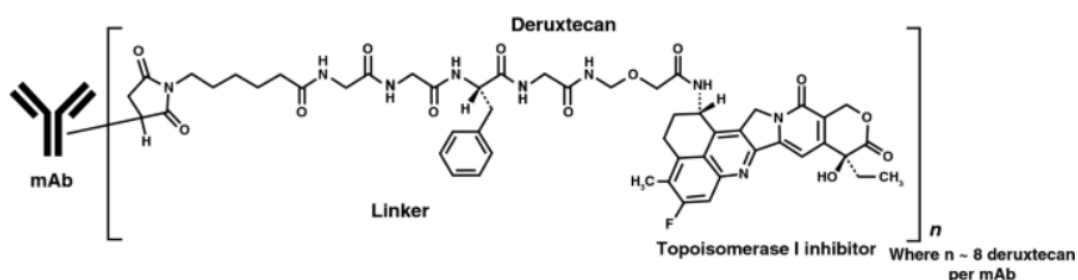


Figura 3: Estructura T-DXd. Trastuzumab deruxtecan primera aprobación. Susan J.Kean, Springer Nature. (23)

Por último, también se han desarrollado fármacos dirigidos a otras dianas, como el sacituzumab govitecan. Este ADC está formado por un anticuerpo monoclonal anti TROP 2, una glicoproteína transmembrana encargada de la transducción de señales de calcio cuya sobreexpresión dentro de las células tumorales estimula su crecimiento y agresividad, al que se une un agente citotóxico, el SN-38, mediante un enlace escindible. El SN-38 es un derivado del irinotecan, un inhibidor de la topoisomerasa I que también tiene como objetivo el daño en el ADN. Esta molécula presenta un elevado DAR, con una relación antígeno anticuerpo de 7.6:1. (24)

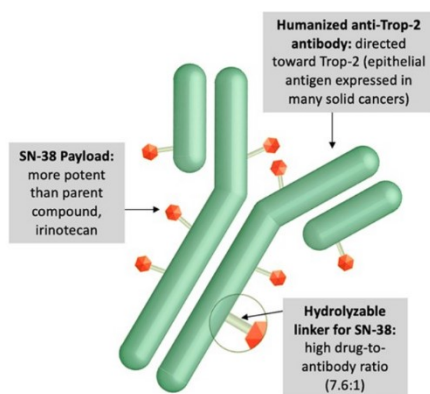


Figura 4: estructura de sacituzumab govitecan. Laura M. et al, The Oncologist. (24)

Estos agentes terapéuticos combinan la especificidad de los anticuerpos monoclonales con la potente actividad citotóxica de los agentes quimioterapéuticos, emergiendo, así como una innovadora y eficaz opción en el tratamiento del cáncer de mama. A lo largo del presente trabajo, revisaremos los ensayos clínicos que han conducido a la aprobación de estos tratamientos como opciones terapéuticas en la práctica clínica habitual.

ADC	ANTICUERPO	CARGA ÚTIL	DAR	ENLACE
Trastuzumab- emtansina (TDM-1)	Trastuzumab	Derivado de mitostatina	DAR: 3,5:1	No escindible
Trastuzumab- deruxtecan (T-DXd)	Trastuzumab	Derivado de extecano	DAR: 8:1	Escindible
Sacituzumab govitecan (SG)	Sacituzumab	SN-38	DAR: 7,6:1	Escindible

Tabla 3: Características de anticuerpos conjugados.

3. OBJETIVOS.

El objetivo principal de esta revisión sistemática es analizar el papel de los anticuerpos conjugados en el tratamiento del cáncer de mama, en diferentes escenarios clínicos o biológicos:

- Valorar su impacto en la mejoría de la supervivencia de las pacientes tanto en enfermedad localizada como en enfermedad avanzada.
- Revisar su aportación en los diferentes subtipos biológicos del cáncer de mama.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

En este trabajo se ha realizado una búsqueda sistemática en Pubmed y Google scholar usando las palabras “antibody- drug conjugates”, “breast cancer” que se combinaron con los operadores booleanos “AND” y “OR”. Se hizo también una búsqueda específica con cada uno de los anticuerpos conjugados: “Trastuzumab emtansina and breast cancer”, ”trastuzumab deruxtecan and breast cancer”, “sacituzumab govitecan and breast cancer”. En esta revisión sistemática acotamos la búsqueda de artículos a aquellos estudios que se encuentran en fase III.

Para analizar los estudios se ha hecho una revisión sistemática de los artículos en los que se han desarrollado los siguientes puntos:

- Tipo de estudio.
- Criterios de inclusión y exclusión.
- Brazos de estudio.
- Objetivos del estudio.
- Resultados.
- Conclusiones.

5. RESULTADOS.

5.1.T-DM1 en cáncer de mama avanzado.

5.1.1.- Estudio EMILIA: Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. (The Lancet Oncology 2017).

Tipo de estudio.

EMILIA es un ensayo clínico en fase 3, randomizado, internacional y abierto con un grupo de control formado por capecitabina y lapatinib. El estudio se llevó a cabo en 991 pacientes de 213 centros en 26 países.(25)

Objetivos.

- Principales: Supervivencia Libre de Progresión (SLP), definida como el tiempo desde la inclusión en el estudio hasta la progresión o la muerte por cualquier causa, y Supervivencia Global (SG), definida por el tiempo desde la inclusión hasta la muerte por cualquier causa.
- Los objetivos secundarios son la supervivencia libre de progresión objetivada por el investigador, la proporción de pacientes con beneficio clínico (definido como una respuesta completa, parcial o enfermedad estable a los 6 meses de la inclusión en el estudio), duración de esta respuesta, el tiempo hasta el fallo del tratamiento y hasta la progresión de los síntomas. (25)

Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres de 18 años o más con cáncer de mama HER2 positivo irreseccable, localmente avanzado o metastásico tratado previamente con trastuzumab y un taxano.
- Positividad para HER2: confirmada por inmunohistoquímica con un resultado de 3 + o mediante amplificación por hibridación in situ con un resultado igual o mayor a 2 o ambos.
- Progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento más reciente tanto para enfermedad localmente avanzada como metastásica o en caso de enfermedad en etapa temprana progresión dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.
- Presentar enfermedad medible por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos modificados (RECIST) versión 1.0

Criterios de exclusión.

- Pacientes con neuropatía periférica de grado tres o mayor.
- Pacientes que presentan metástasis sintomáticas del sistema nervioso central (SNC) o si en los dos meses previos al inicio del estudio recibió tratamiento para esas metástasis.

- Personas tratadas previamente con trastuzumab emtansina, lapatinib o capecitabina así como terapia hormonal o cualquier terapia antitumoral no hormonal en los siete días previos al inicio del estudio.
- Se excluyeron las personas que fueron tratadas con fármacos en investigación los 21 días previos al estudio.(25)

Brazos del estudio.

Los pacientes fueron randomizados en dos brazos de tratamiento en una ratio de 1:1:

- Grupo experimental: trastuzumab emtansina, 3,6mg/Kg vía intravenosa cada 3 semanas.
- Grupo Control: 100mg/ m² vía oral de capecitabina dos veces al día del día 1 al 14 en cada ciclo de 21 días más lapatinib 1250 mg oral una vez al día del día 1 al 21.

La estratificación se llevó a cabo según la región del mundo (EE. UU vs. Europa Occidental vs. otras), el número de ciclos de quimioterapia previos a la enfermedad localmente avanzada o metastásica irresecable (0 o 1 vs > 1) y el sitio de enfermedad (visceral vs. no visceral). (25)

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de efectos tóxicos inmanejables, así como cualquier condición médica que pudiera poner en peligro la seguridad del paciente, embarazo, incumplimiento o si el paciente quiere retirarse voluntariamente.

Los pacientes del grupo de control podían cambiarse al grupo experimental siempre que siguieran cumpliendo con los criterios de inclusión originales del ensayo para garantizar la seguridad. Los pacientes asignados en un primer momento para ser tratados con trastuzumab emtansina no podían cruzarse y recibir el tratamiento de control. (25)

Resultados.

Se seleccionaron 991 pacientes randomizados en 2 brazos: 495 se asignaron a trastuzumab emtansina y 496 a capecitabina y lapatinib. El seguimiento de estos pacientes permitió constatar que 333 (67%) de 496 pacientes asignados al grupo de control fallecieron y de los que originalmente se asignaron a trastuzumab emtansina 303 (61%) de 495 murieron, de estos 292 fallecieron debido a la progresión de la enfermedad, 4 por eventos adversos y 7 por causas que ocurrieron más de 30 días después de la finalización del estudio. (25)

La mediana de SLP fue de 9.6 meses con T-DM1 versus 6.4 con lapatinib+Capecitabina (HR, 0.65- 0.55 a 0.77-; P<0.001). Figura 5. (26)

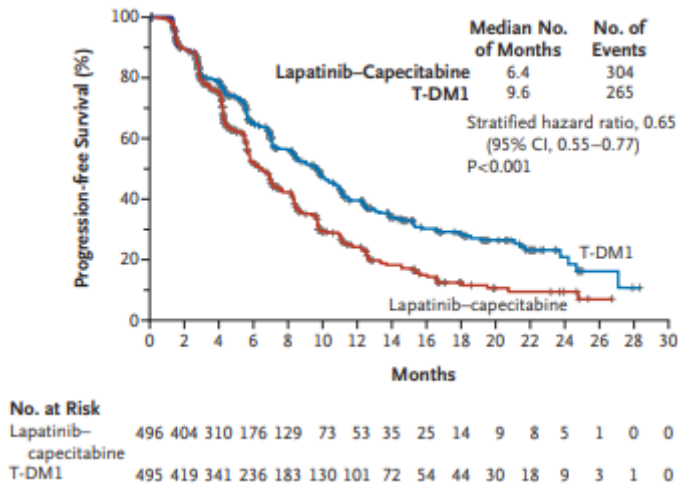


Figura 5: Curvas de SLP del estudio Emilia.S Verma,et al, NEJM. (26)

Con respecto a la SG La mediana fue de 29,9 meses con T-DM1 frente a 25,9 meses en el grupo de control (HR 0.75 - 0.64 a 0.88-p<.0001). Figura 6.(25)

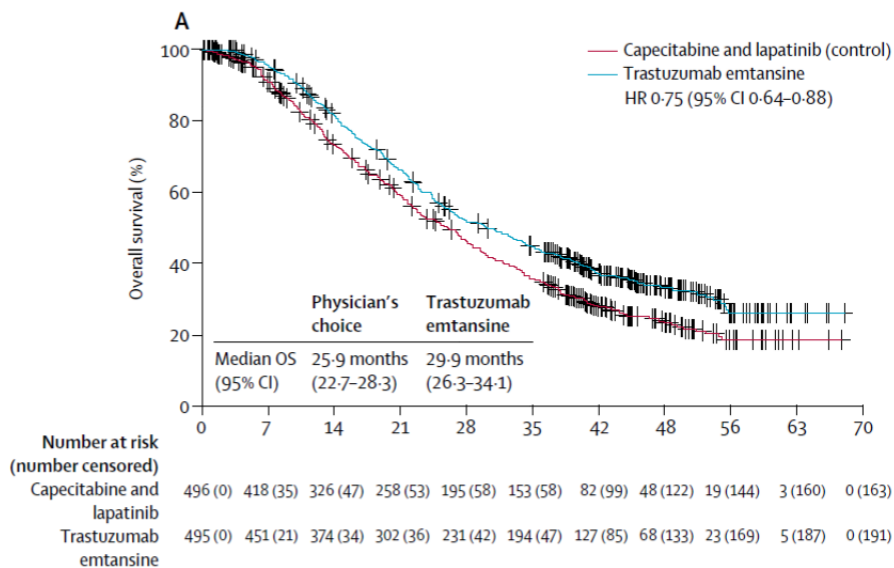


Figura 6: Curva de SG en la población con intención de tratar el estudio EMILIA. V Dieras et al, Lancet. (25)

Conclusión.

El estudio EMILIA demuestra que, en pacientes portadoras de cáncer de mama avanzado, T-DM1 incrementa de forma significativa tanto la SLP como la SG frente a capecitabina y lapatinib. (25)

5.1.2. Estudio TH3RESA: Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. (The Lancet Oncology 2017).

Tipo de estudio.

TH3RESA es un estudio de fase 3, aleatorizado, de asignación paralela y abierto con un grupo de control tratado con el tratamiento de elección del médico. Se llevo a cabo en 602 pacientes de 146 centros de 22 países. (27)

Objetivos.

- Objetivos principales: Supervivencia Libre de Progresión (SLP), definida como el tiempo desde que la aleatorización hasta el primer momento en el que se documenta progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, y Supervivencia Global (SG), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte del paciente por cualquier causa en la población con intención de tratar.
- Objetivos Secundarios: Respuesta objetiva, duración de la respuesta, supervivencia a los 6 meses y al año, calidad de vida y seguridad. (27)

Criterios de inclusión.

- Los pacientes elegidos para el ensayo son hombres y mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama avanzado HER2 positivo irreseccable, localmente avanzado, recidivante o metastásico, en situación de progresión tras ser tratados previamente con trastuzumab, lapatinib y un taxano.
- Positividad para HER2 se confirma mediante inmunohistoquímica con un resultado de 3+ o mediante amplificación hibridación in situ.
- Los pacientes tenían que presentar enfermedad medible o no según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) versión 1.1.

Criterios de exclusión.

- Fueron excluidas las personas que presentan neuropatía periférica de grado tres o mayor según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE 4.0).
- Personas con enfermedad metastásica sintomática o no tratada a nivel del sistema nervioso central. Tampoco fueron incluidas aquellas que recibieron tratamiento para estas metástasis dentro del mes previo al inicio del estudio.
- Personas con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o de infarto de miocardio o angina inestable en los seis meses previos al inicio del estudio. (27)

Brazos del estudio.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos de tratamiento con una ratio de 2:1.

- El grupo experimental recibió trastuzumab emtansina: 3,6 mg/Kg intravenoso cada 21 días.
- El grupo control recibió el tratamiento de elección del médico.

La estratificación se llevó a cabo por región del mundo (EE. UU vs Europa occidental vs otros), número de regímenes de tratamiento previos para cáncer de mama avanzado (2-3 vs 3) y presencia de enfermedad visceral (alguna vs ninguna).

Los tratamientos asignados a cada grupo continuaron hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inmanejable; después de que se publicasen los resultados del ensayo EMILIA el protocolo de este estudio se modificó y se permitió que los pacientes asignados al grupo de control que presentaban evolución de la enfermedad pudieran cambiar al grupo experimental con trastuzumab emtansina como terapia. (27)

Resultados.

Participaron 602 pacientes, recibiendo 198 el tratamiento de elección del médico y 404 trastuzumab emtansina.

El análisis primario de supervivencia libre de progresión, el tratamiento con trastuzumab emtansina demostró una supervivencia libre de progresión significativamente más larga que el tratamiento de elección del médico (mediana de 6,2 meses [IC del 95%: 5,59-6,87] vs 3,3 meses [2,89-4,14]; cociente de riesgos 0,53 [IC del 95%: 0,42-0,66]; $p < 0,0001$). Figura 7. (28)

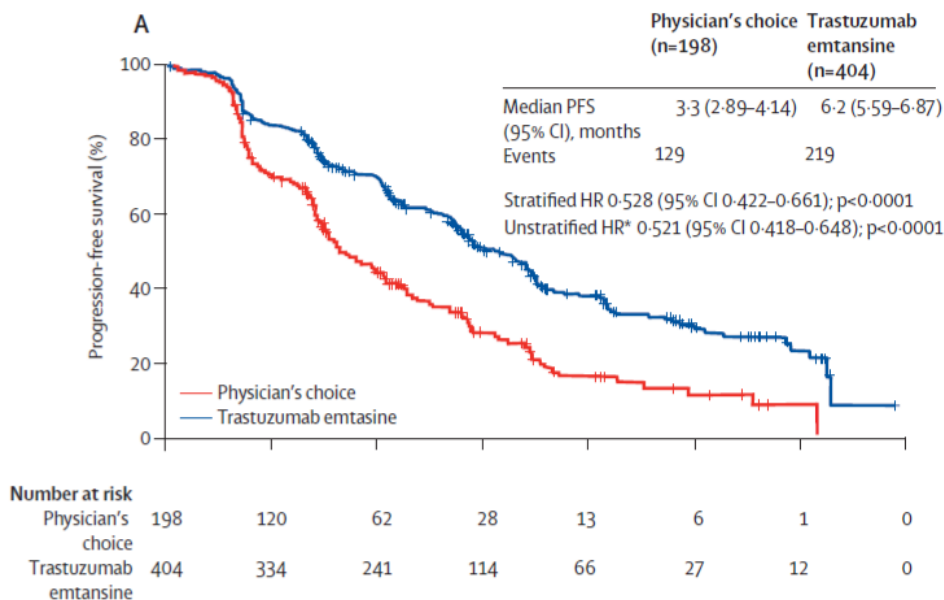


Figura 7: curva de SLP en el estudio THERESA. I Krop el tal, Lancet. (28)

Hasta el momento final de recogida de datos (mediana de seguimiento de 30,5 meses [IC del 95%: 29,8-31,2]), se produjeron 338 muertes (221 en el grupo de trastuzumab emtansina vs 117 en el grupo de tratamiento de elección del médico). En el análisis de la supervivencia global se observó que esta es significativamente más larga en

pacientes tratados con trastuzumab emtansina en comparación con el tratamiento de elección del médico (mediana de 22,7 meses [IC del 95%: 19,4-27,5] vs 15,8 meses [13,5-18,7]; cociente de riesgos 0,68 [IC del 95%: 0,54-0,85]; $p=0,0007$). Figura 8.(27)

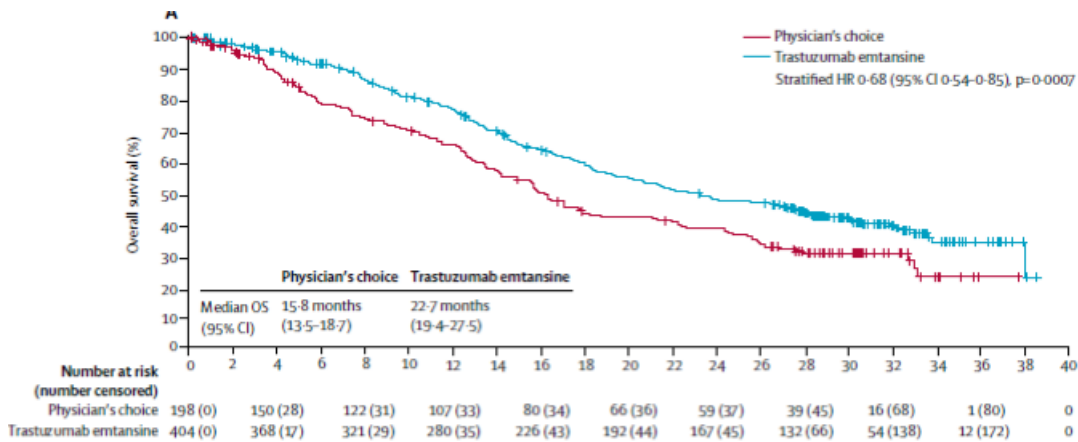


Figura 8: curvas de SG en el estudio Th3resa. I Krop el tal,Lancet. (27)

Con respecto a los efectos adversos, dentro de los de grado tres o mayores destaca la neutropenia que fue más habitual en el grupo de tratamiento de elección del médico que en el grupo de TDM-1 (10 [3%] vs 29 [16%]). (27)

Conclusión.

En pacientes portadoras de cáncer de mama avanzado que progresaron a dos o más líneas de tratamiento dirigido contra HER2, el tratamiento con trastuzumab emtansina aumentó de manera significativa tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global en comparación con el tratamiento de elección del médico. (27)

5.2.-T-DM 1 en cáncer de mama precoz.

5.2.1. Estudio KATHERINE: Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. (The New England Journal of Medicine 2018).

Tipo de estudio.

KATHERINE es un estudio de fase 3 aleatorizado y abierto con un grupo de control formado por trastuzumab como terapia adyuvante. El estudio se llevó a cabo en 1486 pacientes de 273 centros de 28 países. (29)

Objetivos.

- El objetivo principal fue valorar la supervivencia libre de enfermedad invasiva definida como ausencia de recurrencia de tumores de mama invasivos ipsilaterales, recurrencia de cáncer de mama invasivo locoregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia a distancia o muerte por cualquier causa.

- Los objetivos secundarios fueron la valoración de eventos de enfermedad invasiva que vienen determinados por las definiciones estandarizadas para los puntos finales de eficacia (criterios STEEP) e incluyen el segundo cáncer primario no de mama como un evento de enfermedad invasiva; la supervivencia libre de enfermedad (incluidos los tumores de mama no invasivos), la supervivencia libre de recurrencia a distancia y la seguridad.(29)

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama primario invasivo HER2 positivo, no metastásico, confirmado histológicamente (estadio tumoral clínico T1 a T4, estadio ganglionar N0 a N3 y estadio de metástasis M0, excluyendo el estadio clínico T1aN0 o T1bN0) o que se detectase enfermedad invasiva residual en la pieza quirúrgica de la mama o de los ganglios linfáticos axilares después de completar la quimioterapia neoadyuvante con taxanos en combinación con trastuzumab.
- Los pacientes deben de haber completado al menos seis ciclos de quimioterapia preoperatoria convencional compuesta por nueve semanas de tratamiento con taxanos y nueve con trastuzumab; se permitieron tratamientos con antraciclinas y agentes alquilantes de acuerdo con los estándares locales, así como los agentes adicionales dirigidos a HER2.

Criterios de exclusión.

- Fueron excluidas aquellas personas con enfermedad residual macroscópica después de mastectomía o con márgenes positivos después de cirugía conservadora, así como aquellas en las que la enfermedad progresó durante el tratamiento con terapia neoadyuvante.
- Personas con insuficiencia cardíaca de clase II o mayor de NYHA o con antecedentes de FEVI < 40% con tratamiento previo.
- Personas tratadas con antraciclinas cuya dosis superara el equivalente a 240mg/m² de doxorubicina. (29)

Brazos de estudio.

Los pacientes fueron randomizados en dos brazos de estudio con una ratio de 1:1:

- El grupo experimental recibió tratamiento adyuvante con TDM-1: 3.6mg/Kg intravenoso cada tres semanas durante 14 ciclos. A los pacientes de este grupo que discontinuaron el tratamiento por la aparición de efectos tóxicos se les permitió reducir la dosis, así como cambiar de grupo y recibir tratamiento con trastuzumab hasta completar el estudio.
- El de control fue tratado con trastuzumab adyuvante: 6mg/Kg intravenoso cada tres semanas durante 14 ciclos.

La estratificación se realizó según el estadio clínico en el momento de la presentación (cáncer de mama inoperable vs. operable), el estado de los receptores

hormonales según la evaluación del laboratorio local (receptores de estrógenos y/o progesterona positivos vs. receptores negativos o desconocido), el tipo de terapia preoperatoria dirigida a HER2 (trastuzumab solo vs trastuzumab asociado a un agente adicional dirigido a HER2) y estado patológico de los ganglios evaluados después de la terapia neoadyuvante (ganglios positivos vs. negativos o no evaluados).

A estos pacientes también se los trató con radioterapia y terapia endocrina siguiendo los estándares institucionales y el protocolo del ensayo. (29)

Resultados.

Se seleccionaron 1486 pacientes, 743 fueron tratados con TDM-1 y 743 fueron tratados con trastuzumab, el seguimiento de estos pacientes permitió valorar que la supervivencia libre de enfermedad invasiva fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con TDM-1 (cociente de riesgo, 0,50; [IC] del 95%, 0,39 a 0,64; P <0,001). La enfermedad invasiva o la muerte ocurrieron en 91 pacientes (12,2%) tratados con trastuzumab emtansina y en 165 pacientes (22,2%) tratados con trastuzumab solo. Figura 9.(29)

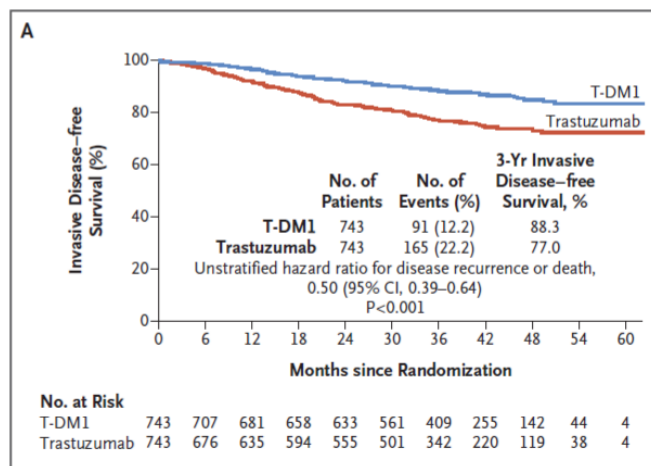


Figura 9: curvas de SLP en el estudio Katherine. G. von Minckwitz, et al NEJM.(29)

La recurrencia a distancia como primer evento de enfermedad invasiva ocurrió en 78 pacientes que recibieron T-DM1 (10,5%) y 118 pacientes que recibieron trastuzumab (15,9%), siendo el riesgo de recurrencia menor en el grupo de trastuzumab emtansina que en el de trastuzumab (índice de riesgo, 0,60; IC del 95%, 0,45 a 0,79). Figura 10.(29)

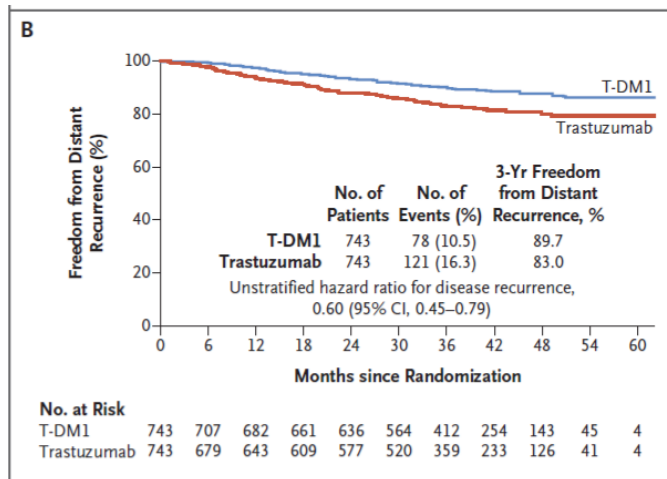


Figura10: curvas de SLEI en el estudio Katherine. G. von Minckwitz, et al NEJM. (29)

Se notificaron 98 muertes en total, 42 en el grupo de pacientes tratados con TDMI-1 y 56 en el grupo de pacientes tratados con trastuzumab, con respecto a la supervivencia general no se produjeron los suficientes eventos como para poder llevar a cabo su análisis (cociente de riesgo 0,70; IC del 95 %, 0,47 a 1,05). Figura 11.(29)

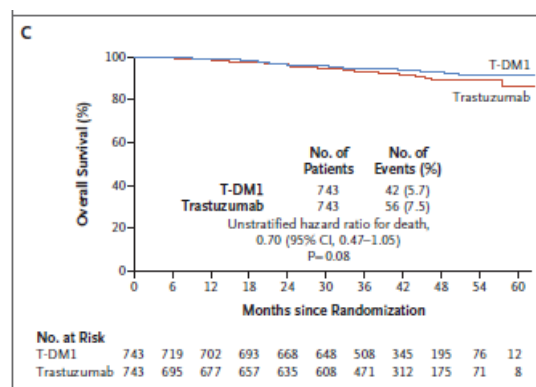


Figura 11: curvas de SG en el estudio KATHERINE. G. von Minckwitz, et al NEJM. (29)

Con respecto a la seguridad del tratamiento los resultados fueron similares con el perfil de seguridad ya conocido de TDM-1 con más eventos adversos que en el grupo tratado con trastuzumab solo.(29)

Conclusión.

En los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en estadios tempranos con enfermedad residual invasiva después de completar la terapia neoadyuvante, el tratamiento con TDM-1 reduce un 50% el riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva o muerte en comparación con el tratamiento con trastuzumab solo. (29)

5.3. Trastuzumab deruxtecan en cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

5.3.1. Estudio DESTINY-Breast 03: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. (The New England Journal of Medicine 2022).

Tipo de estudio.

DESTINY-Breast 03 es un ensayo clínico en fase 3 randomizado, abierto y con control activo con un grupo de control formado por trastuzumab emtansina. El estudio se llevó a cabo en 524 pacientes de 169 centros en 15 países. (30)

Objetivos.

- Principal: supervivencia libre de progresión según lo determinado por una revisión central independiente y ciega.
- Los objetivos secundarios son la supervivencia general, la respuesta general objetiva y la seguridad.(30)

Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres de 18 años o más con cáncer de mama HER2 positivo, irresecable o metastásico que progresó durante o después (seis meses posteriores) del tratamiento con trastuzumab y un taxano.
- Pacientes con metástasis cerebrales clínicamente estables y previamente tratadas.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o que necesitaron tratamiento.
- Personas previamente tratadas con ACD dirigido contra HER2 incluyendo trastuzumab emtansina para enfermedad metastásica.
- Personas con enfermedad pulmonar intersticial no infecciosa, tratada con corticoides o si sospecha de enfermedad pulmonar intersticial que no se pudo descartar mediante cribado con prueba de imagen. (30)

Brazos del estudio.

Los pacientes fueron randomizados en dos brazos de tratamiento con una ratio de 1:1:

- Grupo experimental: trastuzumab deruxtecan, 6,6mg/Kg intravenoso cada tres semanas.
- Grupo de control: trastuzumab emtansina, 5,4mg/kg intravenoso cada tres semanas.

La estratificación se llevó a cabo según el estado de los receptores hormonales (positivo vs. negativo), el tratamiento previo con pertuzumab y los antecedentes de enfermedad visceral.(30)

Resultados.

De los 524 pacientes seleccionados 261 fueron asignados aleatoriamente a recibir trastuzumab deruxtecan y 263 para recibir trastuzumab emtansina. El seguimiento de los pacientes, con una mediana de duración de 16,2 meses (0 a 32,7) con trastuzumab deruxtecan y 15,3 meses (0 a 31,3) con trastuzumab emtansina, permitió valorar que el porcentaje de supervivencia libre de progresión a los 12 meses fue del 75,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 69,8 a 80,7) con trastuzumab deruxtecan y del 34,1% (IC del 95%, 27,7 a 40,5) con trastuzumab emtansina (cociente de riesgo 0,28; IC del 95 %, 0,22 a 0,37; P <0,001). Figura 12.(30)

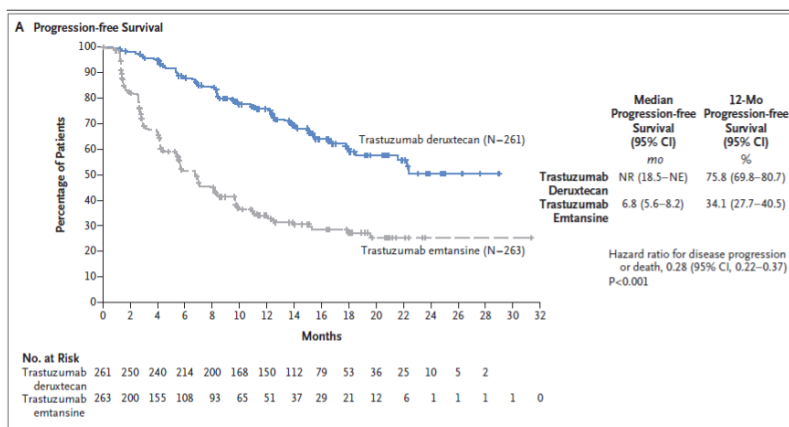


Figura 12: curvas de SLP en el estudio DESTINY BREAST03. J Cortés et al, NEJM (30).

Con respecto a la supervivencia general, el porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses fue del 94,1 % (IC del 95 %: 90,3 a 96,4) con trastuzumab deruxtecan y del 85,9 % (IC del 95 %: 80,9 a 89,7) con trastuzumab emtansina (cociente de riesgo: 0,55; 95 % IC: 0,36 a 0,86; límite de significancia preespecificado no alcanzado). Figura 13. (30)

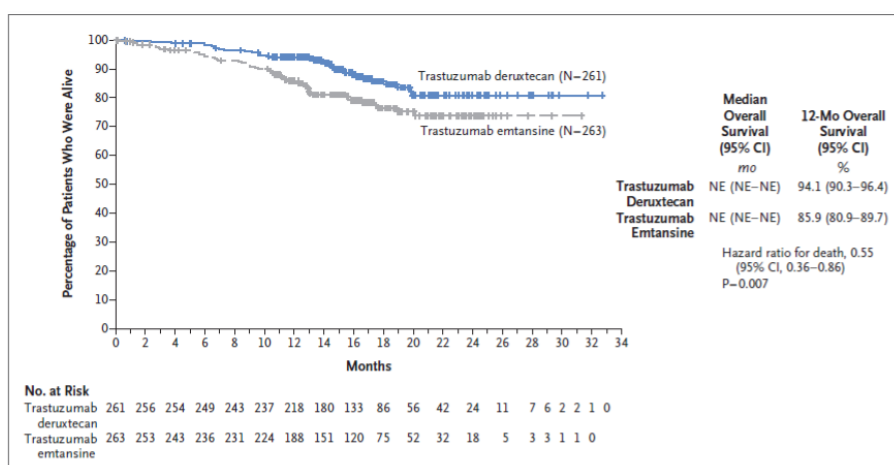


Figura 13: curvas de SG en el estudio DESTINY BREAST03. J Cortés et al, NEJM (30).

Se produjo una respuesta general (completa o parcial) en el 79,7 % (IC del 95 %: 74,3 a 84,4) de los pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecan y en el 34,2 % (IC

del 95 %: 28,5 a 40,3) de los que recibieron trastuzumab emtansina. Dentro de la valoración de la seguridad del tratamiento, centrándose en los eventos adversos de grado 3 o mayores destaca la neumonitis que afectó a 27 (10,5%) pacientes tratados con trastuzumab deruxtecan mientras que solo afectó a 5 (1,9%) tratados con trastuzumab emtansina. (30)

Conclusiones.

Entre los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásicos tratados previamente con trastuzumab y un taxano, el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue menor en los que recibieron tratamiento con trastuzumab deruxtecan que los que fueron tratados con TDM-1. Con respecto a la seguridad destacan los casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis en el grupo de pacientes tratados con trastuzumab deruxtecan.(30)

5.4-Trastuzumab deruxtecan en cáncer de mama avanzado HER2 low.

5.4.1 Estudio DESTINY -Breast 04: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer (The New England Journal of Medicine 2022).

Tipo de estudio.

DESTINY-Breast 04 es un estudio en fase 3, randomizado y abierto con un grupo de control tratado con quimioterapia a elección del investigador. Se llevó a cabo en 557 pacientes. (31)

Objetivos.

- Principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en pacientes con tumores positivos para receptores hormonales.
- Secundarios: supervivencia libre de progresión en todos los pacientes, Supervivencia Global (SG) en los pacientes con receptores hormonales positivos y la supervivencia global general entre todos los pacientes.

Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres de 18 años o más con cáncer de mama irresecable o metastásico, HER2 low que habían recibido una o dos líneas de quimioterapia previa.
- Aquellos con recidiva de la enfermedad durante los seis meses posteriores al tratamiento con quimioterapia adyuvante.
- Pacientes con tumores con receptores hormonales positivos que hayan recibido por lo menos una línea de terapia endocrina.
- Pacientes con metástasis cerebrales clínicamente estables.

Criterios de exclusión.

- Personas con antecedentes de enfermedad intersticial pulmonar no infecciosa tratada con corticoides o sospecha de esta que no pudo confirmarse en el cribado con pruebas de imagen. (31)

Brazos de estudio.

Los pacientes fueron randomizados en dos brazos de estudio con una ratio de 2:1:

- Grupo experimental: trastuzumab deruxtecan, 5,4mg/Kg intravenoso cada tres semanas.
- Grupo control: quimioterapia (capecitabina, erbulina, gemcitanbina, paclitaxel o nab-paclitaxel) de acuerdo con las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer.

La estratificación se llevó a cabo según el estado de HER2 low (IHC1+ vs. IHC2+ e ISH negativo), el número de líneas previas de quimioterapia para enfermedad metastásica (una vs. dos) y el estado del receptor hormonal (positivo vs. negativo). (31)

Resultados.

Se seleccionaron 557 pacientes, 373 fueron asignados de manera aleatoria para recibir trastuzumab deruxtecan de las cuales 331 (88,7%) presentaban receptores hormonales positivos y 184 para recibir tratamiento con quimioterapia de elección del investigador, 163(88,6%) con receptores hormonales positivos. La mediana de supervivencia libre de progresión (LPS) en el grupo de pacientes con receptores hormonales positivos fue de 10,1 meses (IC del 95 %, 9,5 a 11,5) en el grupo de trastuzumab deruxtecan y de 5,4 meses (IC del 95 %, 4,4 a 7,1) en el grupo de elección del médico (cociente de riesgo 0,51; IC del 95 %, 0,40 a 0,64; $P < 0,001$). Figura 14.(31)

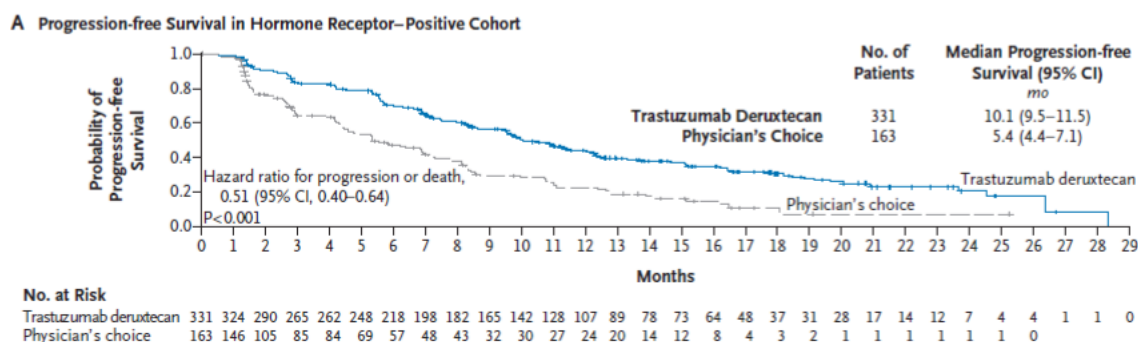


Figura 14: curvas de SLP en pacientes con receptores hormonales positivos, en el estudio DESTINY BREAST04. S Modi et al, NEJM (31).

La supervivencia general fue de 23,9 meses en el grupo tratado con T-DXd con receptores hormonales positivos y de 17,5 meses para los pacientes tratados con quimioterapia con receptores hormonales positivos (cociente de riesgo 0,64; $P = 0,003$). Figura 15. (31)

C Overall Survival in Hormone Receptor–Positive Cohort

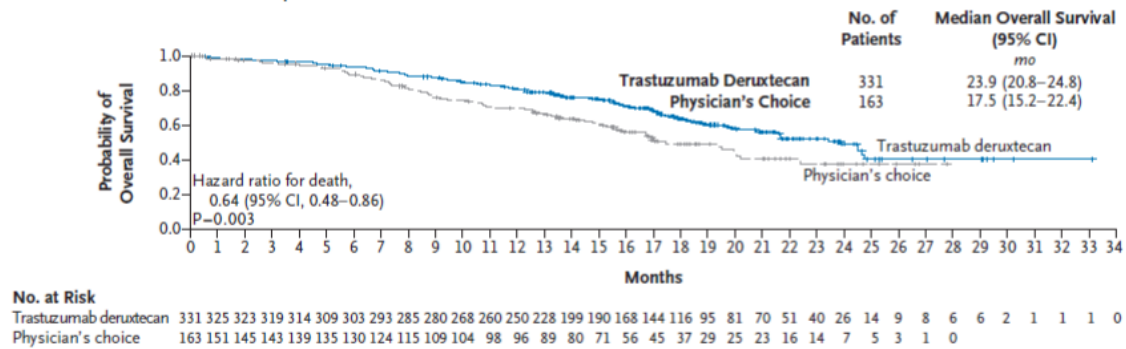


Figura 15: curvas de SG en pacientes con receptores hormonales positivos en el estudio DESTINY BREAST04. S Modi et al, NEJM (31).

La supervivencia libre de progresión en todos los pacientes fue de 9,9 meses en el grupo tratado con T-DXd mientras que en los tratados con quimioterapia fue de 5,1 meses (cociente de riesgo, 0,50; $P < 0,001$).

La supervivencia global en todos los pacientes fue de 23,4 meses en el grupo tratado con T-DXd y de 16,8 meses en el grupo tratado con quimioterapia (cociente de riesgo 0,64; $P = 0,001$)

Con respecto a los efectos adversos destaca la enfermedad pulmonar intersticial o la neumonitis que afectó al 12,1% de los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecan. (31)

Conclusiones.

El tratamiento con trastuzumab deruxtecan en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 low aumentó de maneras significativa tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia general en comparación con el tratamiento con quimioterapia elegida por el investigador. (31)

5.5. Sacituzumab govitecan en cáncer de mama metastásico triple negativo.

5.5.1 Estudio ASCENT: Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. (The New Englan Journal of Medicine 2021).

Tipo de estudio.

ASCENT es un ensayo en fase 3, randomizado, abierto y global con un grupo de control formado por quimioterapia de agente único. Se llevó a cabo en 529 pacientes de 88 centros en 7 países diferentes.(32)

Objetivos.

- Principal: supervivencia libre de progresión entre los pacientes sin metástasis cerebrales.
- Secundarios: supervivencia general, supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva y seguridad. (32)

Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres mayores de 18 años que padecen cáncer de mama metastásico triple negativo que presentaron recidiva o no respondieron a dos o más líneas de quimioterapia con taxano para enfermedad avanzada medible según los criterios RECIST1.1.
- Pacientes con metástasis cerebrales estables por lo menos las cuatro semanas anteriores al inicio del tratamiento. Estos pacientes fueron excluidos del objetivo principal.

Criterios de exclusión.

- Se excluyeron mujeres embarazadas y en lactancia.
- Personas con el síndrome de Gilbert, VIH, hepatitis B o C.
- Personas con angina inestable, infarto o insuficiencia cardíaca congestiva presente durante los seis meses anteriores al inicio del estudio.
- Personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica activa o con enfermedad respiratoria moderada-grave presente los seis meses anteriores al inicio del estudio.
- Antecedentes de hemorragia significativa, obstrucción o perforación gastrointestinal durante los seis meses anteriores al inicio del estudio; enfermedad inflamatoria intestinal activa o antecedentes de la misma.
- Personas tratadas previamente con irinotecán. (32)

Brazos de estudio.

Los pacientes fueron randomizados en dos brazos de tratamiento con una ratio de 1:1:

- Grupo experimental: sacituzumab govitecan, 10mg/m² vía oral dos veces al día los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días o dosis única.
- Grupo Control: tratamiento quimioterapia de elección del investigador con un solo fármaco (capecitabina, erbulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel).

La estratificación se llevó a cabo según el número de tratamientos quimioterápicos previos para enfermedad avanzada (2 o 3 vs. más de 3), la presencia de metástasis cerebrales conocidas al inicio de estudio (conocidas vs. no conocidas) y la región geográfica (América del norte vs el resto del mundo).

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, efectos tóxicos inaceptables, retirada del ensayo o muerte. Por otro lado, no se permitió el cruce al grupo de sacituzumab govitecan durante la progresión con quimioterapia. (32)

Resultados.

De los 529 pacientes seleccionados se seleccionaron 468 pacientes sin metástasis cerebrales y fueron randomizados en dos brazos: 235 pacientes fueron tratados con sacituzumab govitecan y 233 pacientes tratados con quimioterapia.

La mediana de seguimiento de estos pacientes fue de 17 meses (5,8 a 28,1) permitiendo valorar que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 4,3 a 6,3) con sacituzumab govitecan y de 1,7 meses (IC del 95 %: 1,5 a 2,6; 150) con quimioterapia (cociente de riesgo,0,41; IC del 95%, 0,32 a 0,52; P <0,001). Figura 16.(32)

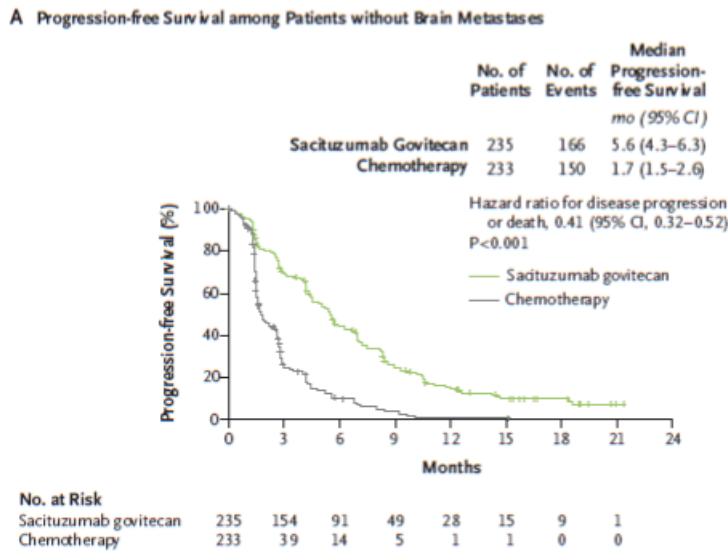


Figura16: curvas de SLP en los pacientes sin metástasis cerebrales en el estudio ASCENT. A. Bardia et al, NEJM(32).

La mediana de supervivencia general fue de 12,1 meses (IC del 95 %, 10,7 a 14,0) con sacituzumab govitecan y de 6,7 meses (IC del 95 %, 5,8 a 7,7) con quimioterapia (cociente de riesgo, 0,48; IC del 95 %, 0,38 a 0,59; P <0,001). Figura 17.(32)

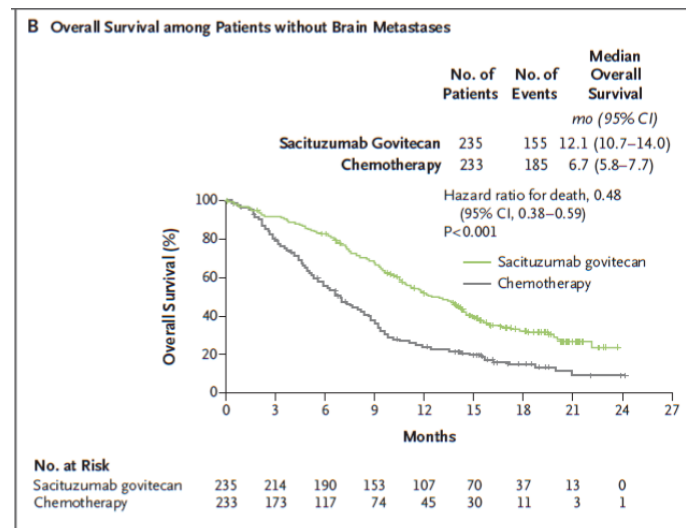


Figura17: curvas de SG en todos los pacientes en el estudio ASCENT.A. Bardia et al,NEJM (32).

El porcentaje de pacientes con respuesta objetiva fue del 35% con sacituzumab govitecan y del 5% con quimioterapia.(32)

Conclusiones.

La supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo fueron significativamente mayores con sacituzumab govitecan que con el tratamiento quimioterápico de fármaco único. La mielosupresión y la diarrea fueron más frecuentes con sacituzumab govitecan.(32)

5.6- Sacituzumab govitecan en cáncer de mama metastásico luminal.

5.6.1 Estudio TROPiCS-02: Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer (Journal of Clinical Oncology 2022).

Tipo de estudio.

TROPiCS-02 es un estudio en fase 3, global, randomizado con un grupo de control formado por quimioterapia de elección del médico. El estudio se llevó a cabo en 543 pacientes de 91 centros en EE. UU, Canadá y Europa. (33)

Objetivos.

- Objetivo principal: Supervivencia Libre de Progresión (SLP).
- Objetivos secundarios: Supervivencia Global (SG), tasa de beneficio clínico, duración de la respuesta, resultados informados por los pacientes y seguridad.(33)

Criterios de inclusión.

- Mujeres y hombres de 18 años o más con cáncer de mama metastásico, irreseccable con receptores hormonales positivos y HER2 negativo que ya hayan sido tratados con dos a cuatro ciclos de quimioterapia para enfermedad avanzada con taxano, terapia hormonal y al menos un CDK4/6i.
- Aquellos con enfermedad en estadios locales que recibieran quimioterapia y la enfermedad evolucionase a localmente avanzada, irreseccable o metastásica en los 12 meses posteriores al tratamiento.
- Aquellos pacientes con metástasis cerebrales estables durante por lo menos cuatro semanas.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que hayan sido tratados con un inhibidor de topoisomerasa I.
- Pacientes con hepatitis C o B activas, enfermedades infecciosas que necesiten tratamiento antibiótico.
- Personas con antecedente de angina o infarto en los seis meses anteriores al inicio del estudio; arritmias, insuficiencia cardíaca.

- Personas con enfermedad inflamatoria intestinal crónica activa, aquellas con antecedentes de obstrucción intestinal.(33)

Brazos de estudio.

Los pacientes fueron asignados al azar en dos brazos de tratamiento con una ratio de 1:1:

- Grupo experimental: sacituzumab govitecan, 10mg/Kg intravenoso una vez a la semana el día 1 y 8 de ciclos de 21 días.
- Grupo control: quimioterapia de elección del investigador (eribulina, capecitabina, gemcitabina o vinorelbina).

La estratificación se llevó a cabo según el número de regímenes de quimioterapia previa para enfermedad metastásica, metástasis viscerales y tratamiento endocrino previo en enfermedad metastásica durante al menos seis meses.

Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento o hasta que el investigador decidió que la mejor opción era suspender el tratamiento; por otro lado, se permitió el tratamiento más allá de la progresión si el investigador consideraba que era beneficioso.(33)

Resultados.

Se seleccionaron 543 pacientes, 272 recibieron tratamiento con SG mientras que 271 fueron tratados con quimioterapia. La mediana de seguimiento fue de 10,2 meses (11,3 meses con sacituzumab govitecan y 9,8 con quimioterapia), lo que permitió constatar una reducción del 34 % en el riesgo de progresión o muerte (cociente de riesgo 0,66 [IC del 95 %, 0,53 a 0,83; P = 0,0003]). (33)

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses en el grupo tratado con sacituzumab govitecan (IC del 95 %: 4,2 a 7,0), mientras que con tratamiento con quimioterapia fue de 4 meses (IC del 95 %: 3,1 a 4,4). Figura 18.

La supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46% con sacituzumab govitecan (IC del 95 %: 39 a 53) y del 30% con quimioterapia (IC del 95 %: 24 a 37); mientras que a los 12 meses la supervivencia en el tratamiento con sacituzumab govitecan fue del 21% (IC del 95 %: 15 a 28) y del 7% con quimioterapia (IC del 95 %, 3 a 14). No fue posible completar la valoración de la supervivencia global por lo que la mediana (cociente de riesgo 0,84; P = 0,14) se incluyó en la siguiente parte del estudio. Figura 18. (33)

A

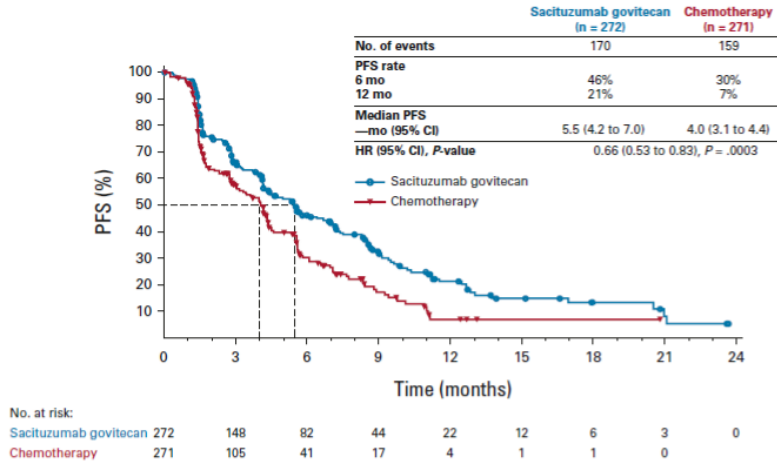


Figura18: curvas de SLP en el estudio TROPICS 02. H. Rugo et al, JCO (33).

Con una mediana de seguimiento de 12,5 meses (IQR 6,4–18,8) se pudo valorar la supervivencia global que aumentó de manera significativa con sacituzumab govitecan (14,4 meses [95% CI 13,0–15,7]) en comparación con la quimioterapia (11,2 meses [10,1–12,7]), con un cociente de riesgo (HR) de 0,79, 95% CI 0,65–0,96; p=0.020. La supervivencia fue congruente en los subgrupos con diferentes niveles de expresión de Trop-2. Figura 19.(34)

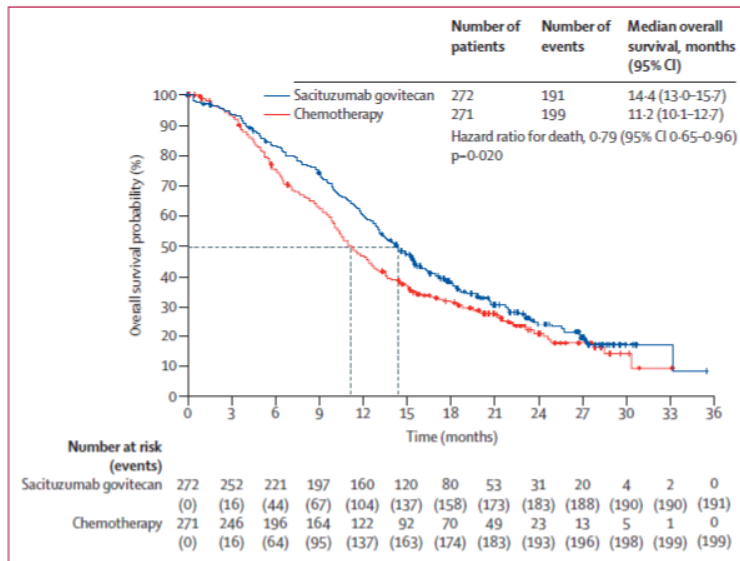


Figura 19: curvas de SG en el estudio TROPICS-02. H. Rugo et al, NEJM (34).

La tasa de respuesta objetiva mejoró también de manera relevante con sacituzumab govitecan (57 [21%] pacientes) en comparación con el tratamiento con quimioterapia (38 [14%]) con una odds ratio de 1,63 IC del 95%: 1,03-2,56; p=0,035.

Mejoró también el tiempo hasta el deterioro del estado general y la calidad de vida (4,3 meses vs 3 meses; HR 0,75 [0,61-0,92]; p=0,0059, así como la fatiga (2,2 meses vs 1,4 meses; HR 0,73 [0,60-0,89]; p=0,0021). (34)

Con respecto a los efectos secundarios más relevantes destacan la neutropenia (51% frente a 38%) y diarrea (9% frente a 1%), siendo estos considerados eventos adversos de grado 3 o más.(33)

Conclusión.

El tratamiento con sacituzumab govitecan ha demostrado una mejoría estadística significativa en la supervivencia libre de progresión con respecto al tratamiento tradicional con quimioterapia, así mismo cuenta con un perfil de seguridad manejable en pacientes que ya habían sido tratados de manera intensa y con opciones de tratamiento limitadas.(33)

Así mismo, también se ha demostrado que el tratamiento con sacituzumab govitecan produce una mejoría clínica y estadística significativa de la supervivencia global con respecto a la quimioterapia, aumentándola en 3,2 meses; también cuenta con un mejor perfil de seguridad. El estudio apoya sacituzumab govitecan como nueva opción de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratados, con receptores de estrógenos positivos y HER2- resistentes a terapia hormonal.(34)

ESCENARIO	ESTUDIO	BRAZOS	SLP	SG	CITA
CMA HER2+	EMILIA	-T-DM1 -Lapatinib- capecitabina	- 9.6 m - 6.4 m HR: 0.65 P<0.0001	-29.9m -25.9m HR: 0.75 P<0.001	(25) (26)
	TH3RESA	-T-DM1 -Quimioterapia	-6.2m -3.3m HR:0,53 P<0.0001	-22,7m -15.8m HR:0.68 P= 0.0007	(27) (28)
	DESTINY- BREAST03	-T-DXd - TDM-1	-75.8% -34,1% HR:0.28 P<0.001	-94.1% -85.9% HR:0.55 P=0.007	(30)
CMA HR+ HER2low/HER2 negativo.	DESTINY- BREAST04	- TDXd -Quimioterapia	-10.1m -5.4m HR: 0,51 P<0.001	-23.9m -17.5m HR: 0,64 P=0.003	(31)
	TROPICS 02	-SG -Quimioterapia	-5,5m -4m HR:0.66 P=0.0003	-14.4 m -11.2m HR: 0.79 P=0.02	(33) (34)
CMA TRIPLE NEGATIVO	ASCENT	-SG -Quimioterapia	-5.6m -1.7m HR: 0.41 P<0.001	-12.1m -6.7m HR: 0.48 P<0.001	(32)
CML HER2+	KATHERINE	-T-DM1 - Trastuzumab	-88.3% -77% HR: 0.5 P<0.001	-42% - 56% HR:0.70 P= 0.8	(29)

Tabla 4: Resumen de los ensayos revisados. CMA: Cáncer de mama avanzado; CMM: Cáncer de mama metastásico; CMP: Cáncer de mama precoz; HR+: Receptores hormonales positivos; TDM-1: trastuzumab emtansina; TDXd: trastuzumab deruxtecan; SG: sacituzumab govitecan; m: meses; HR: incide de riesgo.

6. DISCUSIÓN.

El cáncer de mama supone un importante problema de salud ya que se trata del tumor más frecuente en las mujeres y el que más mortalidad induce por cáncer en este grupo de población. También es el más prevalente en nuestra sociedad y responsable de un importante consumo de recursos (2,3)

En los últimos años hemos asistido a un incremento progresivo en la incidencia de esta enfermedad y a un descenso en la tasa de mortalidad causada por el diagnóstico precoz y por el empleo de tratamientos cada vez más eficaces.

Gracias a nuestra capacidad técnica e investigadora, hemos introducido en la práctica clínica medicamentos que están consiguiendo cambiar la historia natural de esta enfermedad. Uno de los avances más recientes y novedosos ha sido el de los anticuerpos conjugados, drogas compuestas por un anticuerpo al que va asociado un medicamento activo unido por un enlace. Con ello conseguimos actuar específicamente sobre la célula tumoral portadora del antígeno frente al que está diseñado el anticuerpo y liberar la carga activa para inducir su destrucción y evitar efectos secundarios sobre otros tejidos.

En nuestro trabajo hemos revisado aquellos anticuerpos conjugados que en estudios randomizados ya han demostrado eficacia en el tratamiento del cáncer de mama (tanto en fase precoz como metastásica). Hemos querido destacar los datos de supervivencia por considerar que es el objetivo más importante cuando afrontamos la lucha frente al cáncer.

6.1.T-DM 1

6.1.1.-T-DM1 en cáncer de mama avanzado.

La introducción de trastuzumab supuso un hito en el tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobreexpresión de HER2 (35). Por primera vez un anticuerpo monoclonal demostraba beneficio en esta patología consiguiendo un relevante incremento en la supervivencia de las pacientes. Desde entonces, trastuzumab se ha constituido como un integrante esencial en el manejo de este grupo de enfermas, tanto en combinación con quimioterapia como con otras drogas para bloquear la vía HER2.

La publicación el año 2012 del estudio Emilia (25,26) supuso otro hito en el tratamiento del cáncer de mama HER 2 positivo: por primera vez un anticuerpo conjugado (T-DM1) comparado con un tratamiento activo (lapatinib y capecitabina) demostró un aumento tanto de la supervivencia libre de progresión como de la supervivencia global. Otro hecho destacable es que el beneficio se obtenía en pacientes que habían progresado a trastuzumab y taxano, la combinación más eficaz en primera línea en ese momento.

Posteriormente, en el estudio TH3RESA (27), T-DM 1 comparado con el mejor tratamiento activo a elección del investigador, inducía un incremento en la mediana de supervivencia global de casi 7 meses (15.8 frente a 22.7). En ese caso, el estudio se hizo en pacientes que ya habían recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento para el cáncer

de mama avanzado, lo que hizo que estos resultados fueran considerados más relevantes todavía.

6.1.2.-T-DM1 en cáncer de mama precoz.

De la misma forma que había ocurrido en el escenario metastásico, la introducción de trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama precoz HER 2 positivo, redujo de forma significativa tanto la posibilidad de recaída como de muerte, obteniendo un porcentaje de largas supervivientes superior al 85% (36)

También en esta situación de gran beneficio terapéutico con el empleo de trastuzumab, T-DM1 demostró en el estudio Katherine (29) que era capaz de mejorar la supervivencia de las pacientes, con una disminución del riesgo de recidiva del 50%. Tras la publicación de este, T-DM1 se ha convertido en el tratamiento estándar del cáncer de mama precoz HER 2 positivo que presenta enfermedad residual tras neoadyuvancia.

6.2.-Trastuzumab deruxtecan en cáncer de mama avanzado.

Trastuzumab deruxtecan es un anticuerpo conjugado compuesto por trastuzumab y un citostático con actividad inhibidora de la topoisomerasa unidos por un enlace escindible. La relación entre el anticuerpo y la carga útil es de 8:1, es decir, 8 moléculas de quimioterapia unidas a cada una de trastuzumab (23).

6.2.1.-Trastuzumab deruxtecan en HER2 positivo.

El estudio DESTINY Breast 03, se diseñó para valorar la actividad de trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en pacientes portadoras de cáncer de mama avanzado HER 2 positivas que habían progresado a tratamiento de primera línea. Frente a T-DM1, el tratamiento estándar en este escenario clínico, trastuzumab deruxtecan demostró una disminución del riesgo de progresión del 72% con un incremento de la mediana de SLP muy relevante, 6.8 frente a 28.8 meses, y un porcentaje de enfermas sin progresión a los 12 meses del 34.1% frente al 75.8% (30) (37)

Este impresionante beneficio frente a T-DM1 se puede explicar por varias razones:

- La relación entre anticuerpo y carga activa de 8:1 frente a 4:1.
- El enlace que une la carga activa al anticuerpo: en el caso de trastuzumab deruxtecan se mantiene estable durante su paso por el torrente sanguíneo y se escinde al unirse a la célula tumoral, liberando el citostático
- La difusión del medicamento activo a las células tumorales vecinas (efecto “bystander”): tras ser internalizado por la célula diana (HER 2), el citostático atraviesa la membrana y actuará sobre las células tumorales vecinas.

Tras la publicación de este estudio, T-DXd se ha convertido en el tratamiento de 2ª línea en pacientes portadoras de cáncer de mama que sobrexpresan HER 2.

6.2.2.-Trastuzumab deruxtecan en HER2 low.

Recientemente, dentro de la categoría de los tumores considerados HER 2 negativos (los que no sobreexpresan HER 2 en la superficie celular o no amplifican el gen) se han definido los HER 2 low: aquellos con positividad baja o moderada para este receptor. Constituyen el 60% de los cánceres de mama y se habían mostrado resistentes a las terapias anti-HER 2 (38).

El estudio DESTINY Breast-04 (31) comparó trastuzumab deruxtecan frente al tratamiento de elección del investigador en pacientes portadoras de cáncer de mama avanzado HER 2 low que habían progresado al menos a 2 líneas de tratamiento. Se demostró una mejoría a favor del anticuerpo conjugado tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global, que pasó de 17.5 a 23.9 meses, con una reducción del riesgo de muerte del 26%.

También en este caso, una de las posibles explicaciones a la actividad de trastuzumab deruxtecan en tumores HER 2 low sea el efecto “bystander” y la elevada relación anticuerpo/carga útil (8:1).

Además de la relevante eficacia demostrada, este estudio aportó la evidencia de que en este grupo de pacientes era posible disponer de otra estrategia terapéutica más allá de las maniobras hormonales y la quimioterapia.

6.3.-Sacituzumab govitecan en cáncer de mama avanzado.

Sacituzumab govitecan es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo dirigido frente a TROP-2, un antígeno presente en el 90% de las células de cáncer de mama, y SN-38, un metabolito activo del irinotecán con actividad antitopoisomerasa I, unidos por un enlace hidrolizable (24).

6.3.1.-Sacituzumab govitecan en cáncer de mama avanzado triple negativo.

El cáncer de mama triple negativo está caracterizado por la falta de expresión de receptores hormonales y HER 2. Constituyen un grupo de tumores con mal pronóstico que históricamente han sido tratados con quimioterapia presentando pobres datos de supervivencia (39). Ante esta evidencia y la presencia de TROP-2 en la superficie de la mayor parte de las células en cáncer de mama se quiso valorar lo que aportaba un anticuerpo conjugado anti-TROP2.

En el estudio ASCENT (32), se comparó la eficacia de sacituzumab govitecan frente a quimioterapia elegida por el investigador en pacientes portadoras de cáncer de mama triple negativo que habían recibido varias líneas previas (32). Con el anticuerpo conjugado, la SLP pasó de 1.7 a 4.3 meses y la SG de 6.7 a 12.1 meses, con una reducción del riesgo de muerte de 52%.

Aunque este beneficio puede parecer modesto, es realmente relevante pues estamos ante un tipo de tumores caracterizados por su mal pronóstico con pobre supervivencia a corto plazo para las pacientes que los padecen. Por este motivo,

sacituzumab govitecan se ha convertido el tratamiento estándar de 2ª línea en cáncer de mama avanzado triple negativo.

6.3.2.-Sacituzumab govitecan en cáncer de mama avanzado luminal.

Una vez comprobada la eficacia en el subtipo triple negativo, se quiso saber si sacituzumab govitecan podría rescatar pacientes portadoras de cáncer de mama luminal-HER 2 negativas que habían progresado al menos a las dos líneas de tratamiento más eficaces: la combinación de hormonoterapia y un inhibidor de ciclo celular y taxanos.

El estudio TROPISC-02 comparó este anticuerpo conjugado con quimioterapia a elección del investigador. También en este escenario, se obtuvo un aumento tanto de la SLP como de la SG, que pasó de 11.2 a 14.4 meses. (33,34)

Por lo tanto, sacituzumab govitecan se ha convertido en una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de rescate de pacientes portadores de cáncer de mama avanzado luminal/HER2 negativo (no sobreexpresadoras) que han progresado a tratamiento estándar.

7. CONCLUSIONES.

Los anticuerpos conjugados están cambiando el paradigma de tratamiento del cáncer de mama en los diferentes subtipos biológicos. Trastuzumab emtansina, trastuzumab deruxtecan y sacituzumab govitecan mejoran de manera significativa la supervivencia global y libre de progresión tanto en estadios iniciales como en enfermedad metastásica.

- 1- Trastuzumab emtansina mejora tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión en cáncer de mama precoz HER2 positivo.
- 2- Trastuzumab emtansina también ha demostrado producir un aumento de la supervivencia global y libre de progresión en cáncer de mama en estadios avanzados HER2 positivo.
- 3- Trastuzumab deruxtecan mejora la supervivencia global y la libre de progresión en cáncer de mama avanzado HER2 positivo
- 4- Trastuzumab deruxtecan también es efectivo en el tratamiento de cáncer de mama avanzado HER2 low aumentando la supervivencia tanto global como libre de progresión.
- 5- Sacituzumab govitecan mejora la supervivencia global y libre de progresión en los tumores de mama metastásicos triple negativo
- 6- Sacituzumab govitecan así mismo mejora la supervivencia global y libre de progresión en tumores de mama metastásicos luminales.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology*. 1 de septiembre de 2023;25(9):2647-64.
2. ¿Qué es el Cáncer de Mama? | Contra el Cáncer [Internet]. [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/que-es-cancer-mama>
3. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España 2024 [Internet]. [citado 13 de junio de 2024]. Disponible en <https://redecana.org/es>
4. Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. Correction: SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022) (*Clinical and Translational Oncology*, (2023), 25, 9, (2647-2664), 10.1007/s12094-023-03215-4). *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 13 de junio de 2024];26(2):555-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-023-03334-y>
5. Cáncer mamario | Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 21e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.ezbusc.usc.gal/content.aspx?bookid=3118§ionid=267824497>
6. Board PCGE. Genetics of Breast and Gynecologic Cancers (PDQ®). PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 4 de abril de 2024 [citado 14 de junio de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65767/>
7. Orrantia-Borunda E, Anchondo-Nuñez P, Acuña-Aguilar LE, Gómez-Valles FO, Ramírez-Valdespino CA. Subtypes of Breast Cancer. *Breast Cancer* [Internet]. 6 de agosto de 2022 [citado 14 de junio de 2024];31-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583808/>
8. Aibar L, Santalla A, López-Criado MS, González-Pérez I, Calderón MA, Gallo JL, et al. Clasificación radiológica y manejo de las lesiones mamarias. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 1 de julio de 2011;38(4):141-9.
9. Vega Bolívar A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología* [Internet]. 1 de noviembre de 2011 [citado 14 de junio de 2024];53(6):531-43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-intervencionismo-diagnostico-patologia-mama-S0033833811002207>

10. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Annals of Oncology*. 1 de agosto de 2023;34(8):645-59.
11. Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/125-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama>
12. Etapas del cáncer de seno | Comprender la estadificación del cáncer mamario [Internet]. [citado 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/etapas-del-cancer-de-seno.html>
13. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 15 de julio de 2024];35(2):159-82. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753423051049/fulltext>
14. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 14 de junio de 2024];32(12):1475-95. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753421044987/fulltext>
15. Centro de estadísticas del cáncer - Sociedad Estadounidense del Cáncer [Internet]. [citado 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>
16. Filis P, Zerdes I, Soumala T, Matikas A, Foukakis T. The ever-expanding landscape of antibody-drug conjugates (ADCs) in solid tumors: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 de diciembre de 2023; 192:104189.
17. Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer [Internet]. Vol. 394, *www.thelancet.com*. 2019. Disponible en: www.thelancet.com
18. Jabbour E, Paul S, Kantarjian H. The clinical development of antibody–drug conjugates — lessons from leukaemia. Vol. 18, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Research; 2021. p. 418-33.
19. Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, Modi S, Bardia A, Tolaney SM, et al. Antibody–drug conjugates: Smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA Cancer J Clin*. marzo de 2022;72(2):165-82.
20. Donaghy H, Wade H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. *MAbs* [Internet]. 18 de mayo de

- 2016 [citado 16 de junio de 2024];8(4):659-71. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=kmab20>
21. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 25 de marzo de 2021;384(12):1125-35.
 22. Hunter FW, Barker HR, Lipert B, Rothé F, Gebhart G, Piccart-Gebhart MJ, et al. Mechanisms of resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive breast cancer. Vol. 122, *British Journal of Cancer*. Springer Nature; 2020. p. 603-12.
 23. Keam SJ. Trastuzumab Deruxtecan: First Approval. *Drugs* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 10 de julio de 2024];80(5):501-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01281-4>
 24. Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. 2021 [citado 9 de julio de 2024]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13878>
 25. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 de junio de 2017;18(6):732-42.
 26. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med*. 8 de noviembre de 2012;367(19):1783-91.
 27. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 de junio de 2017;18(6):743-54.
 28. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689-99.
 29. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Eng J Med*. 14 de febrero de 2019;380(7):617-28.

30. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Eng J Med*. 24 de marzo de 2022;386(12):1143-54.
31. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Eng J Med*. 7 de julio de 2022;387(1):9-20.
32. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Eng J Med*. 22 de abril de 2021;384(16):1529-41.
33. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Marmé M, Cortes J, Schmid P, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022; 40:3365-76.
34. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 21 de octubre de 2023;402(10411):1423-33.
35. Slamon D, Leylan-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2, *N Eng J Med*. 2001; 344(11):783-92.
36. EBCTCG. *Lancet Oncol* 2021;22:1139-50.
37. Hurwitz S, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:105-17.
38. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2020; 38:1951-62.
39. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2016; 10:25-36.