

# REVISTA MEXICANA DE MASTOLOGÍA

Vol. 10, Número 3, Septiembre - Diciembre 2020

---

2020: aceptación, resiliencia y aprendizaje

---

Actualidades en el manejo sistémico del  
cáncer de mama

---

Modelos murinos en el estudio del cáncer mamario

---

Oportunidades de la epigenética como enfoque  
para el tratamiento del cáncer de mama

---

Semblanza del Dr. Carlos Sánchez Basurto:  
fundador de la Asociación Mexicana de Mastología

---



[www.mastologia.org.mx](http://www.mastologia.org.mx)



LA UNIÓN ES LA SALUD  
Y LA SALUD ES LA UNIÓN





**Editor en Jefe**

Dr. David Eduardo Muñoz González  
*Ginecólogo Oncólogo*

**Co-Editor en Jefe**

Dr. Jesús Miguel Lázaro León  
*Departamento de Oncología  
Centro Médico ABC*

**Editor Huésped**

Dr. en C. Ismael Vásquez Moctezuma  
*Coordinación del área de Morfología  
Maestría en Ciencias de la Salud, ESM-IPN*

**Consejo Editorial**

**Ginecología Oncológica**

Ana Cristina Arteaga Gómez  
*Instituto Nacional de Cancerología*

**Oncología Médica**

Alberto Alvarado Miranda  
*Instituto Nacional de Cancerología*

**Cirujano Oncólogo**

Dr. Rafael Vázquez Romo  
*INCan*

**Cirugía Oncológica**

María Teresa Ramírez Ugalde  
*Instituto Nacional de Cancerología*

**Genética Oncológica**

Silvia Vidal Millán  
*Instituto Nacional de Cancerología*

**Patología Oncológica Médica**

Verónica Bautista Piña  
*FUCAM AC*

**Radio Oncología**

María Adela Poitevin Chacón  
*Médica Sur*

**Comité Editorial**

Isabelle Aloi-Timeus Salvato  
*Fundación Salvati, AC*

Raquel Gerson Cwilich  
*Centro Médico ABC*

Carlos Daniel Robles Vidal  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Paula Anel Cabrera Galeana  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Juan Enrique Bargallo Rocha  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Rosa María Álvarez  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Patricia Cortés Esteban  
*Centro Médico Nacional 20 de  
Noviembre ISSSTE*

Enrique Soto Pérez De Celis  
*Instituto Nacional de Nutrición SZ*

Carlos Alberto Domínguez Reyes  
*FUCAM AC*

Hugo Domínguez Malagón  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Alberto Alvarado Miranda  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Antonio Maffuz Aziz  
*Centro Médico ABC*

Erika Ruiz García  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Claudia Arce Salinas  
*Instituto Nacional de Cancerología*

Juan W Zinser Sierra  
*Instituto Nacional de Cancerología*

La Revista Mexicana de Mastología es el Órgano Oficial de la Asociación Mexicana de Mastología, AC. Publicación cuatrimestral. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número podrá hacerse siempre que se cite a la Revista y su autor como fuente. Toda correspondencia debe dirigirse al editor de la revista a: Amsterdam 124, Despacho 102, Col. Hipódromo Condesa, Deleg. Cuauhtémoc, 06170, Ciudad de México. Editor responsable: Dr. David Eduardo Muñoz González. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No 04-2014-031413213400-102. ISSN No 1870-2821. Certificado de Licitud de Título y de Contenido (en trámite).

La Revista Mexicana de Mastología ha sido registrada en bibliotecas e índices electrónicos en internet:

LATINDEX, Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, <http://www.latindex.org/>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología de la UNAM, <http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Medigraphic, <http://www.medigraphic.org.mx>

Google Académico, <http://scholar.google.com.mx>

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa, impresión y acabado por Graphimedic, SA de CV. Tels. 55 8589-8527 al 32. E-mail: [emyc@medigraphic.com](mailto:emyc@medigraphic.com)  
Impreso en México.



### Presidente

Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez

### Vicepresidente

Dra. Isabel Alvarado Cabrero

### Secretario

Dra. Eva Ruvalcaba Limón

### Tesorero

Dr. David Eduardo Muñoz González

### 1er. Vocal

Dra. Ana Elena Martín Aguilar

### 2do. Vocal

Dra. Rocío Crystal Grajales Álvarez

### 3er. Vocal

Dra. Nereida Esparza Arias

### Comisión de Honor y Justicia

Dra. Ma. Adela Poitevin Chacón  
Dr. Sinuhé Barroso Bravo  
Dr. Enrique Bargalló Rocha

### Comisión de Cirugía Oncológica

Dra. Nereida Esparza Arias  
Dr. Carlos Robles Vidal  
Dr. Antonio Maffuz Aziz  
Dr. Rafael Vázquez Romo  
Dra. Ma. Teresa Ramírez Ugalde

### Comisión de Epidemiología

Dr. Alejandro Mohar Betancourt

### Comisión de Genética

Dra. Silvia Vidal Millán

### Comisión de Biología Molecular

Dr. Ismael Vásquez Moctezuma

### Comisión de Oncología Médica

Dra. Claudia Arce Salinas  
Dr. Fernando Lara Medina  
Dr. Miguel Lázaro León  
Dra. Cynthia Villarreal Garza  
Dra. Paula Cabrera Galeana  
Dr. Jaime de la Garza Salazar  
Dr. Juan Zinser Sierra  
Dr. Alberto Alvarado Miranda

### Comisión de Patología

Dra. Verónica Bautista Piña

Dra. Mercedes Hernández González

Dr. Héctor Santiago Payán  
Dra. Fanny Porras Reyes  
Dr. Gerónimo Tavares Macías  
Dr. Aldo Alcaraz Wong  
Dra. Gabriela Gómez Macías  
Dra. Graciela Velázquez Delgado  
Dra. Tania Álvarez Domínguez  
Dra. Yolanda Ortiz Mancisidor  
Dr. Pedro Fonz Enríquez

### Citopatología

Dra. Mónica Serrano Arévalo  
Dra. Lidia Villegas González  
Dra. Lorena Flores Hernández

### Comisión de Radiología y Ultrasonido

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro  
Dra. Lesvia Aguilar Cortázar  
Dra. Ma. del Carmen Lara Tamburrino  
Dra. Patricia Pérez Badillo

### Comisión de Radio Oncología

Dra. Ma. Adela Poitevin Chacón  
Dra. Christian Flores Balcázar  
Dr. Gabriel Santiago Concha  
Dr. Jesús Zamora Moreno-Varaona

### Comisión de Rehabilitación y Linfedema

Dra. Verónica Cedillo Compeán

### Comisión de Psicología

Psic. Lizette Gálvez Hernández

### Comisión de Ginecología Oncológica

Dr. Eduardo Barragán Curiel  
Dra. Cristina Arteaga Gómez  
Dr. Armen Stankov Dragan

### Comité de Excelencia en Gestión Oncológica

Mtra. Edith Aguilar Monroy

### Comisión de Prevención de Cáncer de Mama

Dr. Rolando Flores Lázaro

### Grupos de Apoyo

Sra. María del Carmen Forgach Marcor  
Sra. Guadalupe Mayorga Malabehar  
Lic. Enrique Contreras Barrón

### Representante con los estados

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

### Enfermería Oncológica

Enf. Sofía Cruz Romero  
L.E.O María Citlaly Cruz Porras

### Arte y Cultura

Mtro. Miguel Díaz Carballo  
Dra. Patricia Pérez Badillo

### Acción Social

Dra. Ariadna Rechy Rivera  
Sra. Guadalupe Mayorga Malabehar



## CONTENIDO

---

### Editorial

- 2020: aceptación, resiliencia y aprendizaje  
Víctor Manuel Pérez Sánchez 69

### Trabajos de revisión

- Actualidades en el manejo sistémico del cáncer de mama  
Rosa Luz Luna-Palencia,  
Eliseo Neftali De la Cruz-Escobar 71
- Modelos murinos en el estudio del cáncer mamario  
Juan Manuel Gutiérrez Meza,  
Rosa Adriana Jarillo Luna 83
- Oportunidades de la epigenética como enfoque  
para el tratamiento del cáncer de mama  
Martha Edith Macías Pérez,  
Rolando Alberto Rodríguez-Fonseca,  
Elvia Mera Jiménez,  
Maricarmen Hernández Rodríguez 93

### In memoriam

- Semblanza del Dr. Carlos Sánchez Basurto:  
fundador de la Asociación Mexicana de Mastología  
Ernesto R Sánchez Forgach 98
-



## CONTENTS

---

### **Editorial**

- 2020: acceptance, resilience and learning*  
Víctor Manuel Pérez Sánchez 69

### **Review**

- Current affairs in breast cancer systemic treatment*  
Rosa Luz Luna-Palencia,  
Eliseo Neftali De la Cruz-Escobar 71
- Murine models in the study of breast cancer*  
Juan Manuel Gutiérrez Meza,  
Rosa Adriana Jarillo Luna 83
- Epigenetics opportunities as an approach to breast cancer treatment. Epi-pharmaceuticals for breast cancer*  
Martha Edith Macías Pérez,  
Rolando Alberto Rodríguez-Fonseca,  
Elvia Mera Jiménez,  
Maricarmen Hernández Rodríguez 93

### **In memoriam**

- Semblance of Dr. Carlos Sánchez Basurto:  
founder of the Mexican Association of Mastology*  
Ernesto R Sánchez Forgach 98
-



## 2020: aceptación, resiliencia y aprendizaje

*2020: acceptance, resilience and learning*

Víctor Manuel Pérez Sánchez\*

\* Presidente de la  
Asociación Mexicana de  
Mastología. México.

*La resiliencia se entiende como la capacidad del ser humano para hacer frente a las adversidades de la vida, superarlas y ser transformado positivamente por ellas.*

Edith Grotberg

El presente año se ha llamado 2020, el año de la pandemia y ha quedado como ícono. No hay duda que pasará a la historia como un reto de la humanidad, un desafío para la salud; sobre todo en la mental, por factores como el confinamiento, las pérdidas de familiares, amigos y conocidos.

*La resiliencia es aceptar tu nueva realidad, incluso si es menos buena de la que tenías antes.*

Elizabeth Edwards

El profesional de la Medicina es, quizás, el sector más afectado por las muertes humanas. En las encuestas realizadas durante el momento más agudo de la pandemia, los médicos y enfermeros refirieron síntomas de depresión, ansiedad e insomnio; además de profundo duelo por el fallecimiento de sus colegas.

*Debemos aceptar la decepción finita, pero nunca debemos perder la esperanza infinita.*

Martin Luther King

Los terribles acontecimientos, en un principio, conmocionaron a la Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Mastología. No obstante, hubo resiliencia casi inmediata y se siguió laborando en el plan de trabajo del año 2020 con los cambios pertinentes, con lo cual se logró realizar de manera virtual el congreso de la asociación en compañía de profesores de brillante trayectoria nacional e internacional.

*El coraje es resistencia al miedo, control del miedo, no ausencia de miedo.*

Mark Twain

En el plan de trabajo, un objetivo fundamental era la continuidad de la Revista de la Asociación Mexicana de Mastología; nuestros autores siguieron enviando sus escritos. Por otro lado, invitamos a más profesionales de la investigación a escribir en nuestra revista, que incluye temas sobre COVID-19.

*Los malos tiempos tienen un valor científico. Son ocasiones que un buen alumno no se perdería.*

Ralph Waldo Emerson

Finalmente, quiero dar mi más grande reconocimiento a los autores de la edición del 2020 y a mis compañeros de la Mesa Directiva. Sin duda, a pesar de la adversidad, se pudo tener un volumen de extraordinaria calidad.

Correspondencia:  
**Dr. Víctor Manuel  
Pérez Sánchez**  
E-mail: manuels98@  
gmail.com



**Citar como:** Pérez SVM. 2020: aceptación, resiliencia y aprendizaje. Rev Mex Mastol. 2020; 10 (3): 69-70. <https://dx.doi.org/10.35366/99155>



*No te rindas, por favor no cedas,  
aunque el frío queme, aunque el  
miedo muerda, aunque el Sol se  
esconda, y se calle el viento, aún hay  
fuego en tu alma, aún hay vida en*

*tus sueños. Porque la vida es tuya y  
tuyo también el deseo, porque cada  
día es un comienzo nuevo, porque  
esta es la hora y el mejor momento.*  
Mario Benedetti

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)





# Actualidades en el manejo sistémico del cáncer de mama

*Current affairs in breast cancer systemic treatment*

Rosa Luz Luna-Palencia,\* Eliseo Neftali De la Cruz-Escobar†

\* Oncóloga Médica,  
Departamento de Oncología  
Médica del Hospital  
Ángeles Lindavista. Ciudad  
de México, México.

† Oncólogo Médico, adscrito  
al Departamento de Oncología  
Médica del Hospital de  
Gineco-Obstetricia No.  
3, Unidad Médica de Alta  
Especialidad, Centro Médico  
Nacional La Raza, Instituto  
Mexicano del Seguro Social.  
Ciudad de México, México.

## RESUMEN

El cáncer de mama representa la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Se distinguen cuatro fenotipos moleculares asociados a un distinto pronóstico y tratamiento. En el manejo del cáncer de mama con receptores hormonales positivos y sin sobreexpresión de HER2 el principal avance se ha visto en el contexto metastásico al agregar inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4/6 al tratamiento endocrino, obteniendo medianas de supervivencia libre de progresión de 27.6 meses con palbociclib/letrozol (PALOMA-2) o de supervivencia global de 58.7 meses al agregar ribociclib al tratamiento hormonal en mujeres pre- o perimenopáusicas (MONALEESA-7). Las terapias anti-HER2 han mejorado de forma considerable el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión del oncogén HER2, en el contexto de enfermedad temprana mediante la adyuvancia con trastuzumab o trastuzumab emtansina y en contexto metastásico agregando pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel (CLEOPATRA) con medianas de supervivencia global de 56.5 meses con el doble bloqueo. En el subgrupo de pacientes triple negativas, la adición de inmunoterapia con el inhibidor de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada [en inglés: Programmed Death-Ligand 1]) atezolizumab a la quimioterapia con nab-paclitaxel (IMpassion 130) demostró una mediana de supervivencia global de 25 meses en pacientes con expresión positiva de PD-L1.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas, sobreexpresión de HER2, trastuzumab emtansina, PD-L1, inmunoterapia.

## ABSTRACT

*Breast cancer is the leading cause of death because of cancer in women. Four molecular phenotypes are known, associated with a distinct prognosis and treatment options. In the treatment of breast cancer with positive hormonal receptors, without overexpression of HER2, the major progress have been seen in metastatic setting with the addition of cyclin dependent kinases 4/6 inhibitors to endocrine therapy, with median progression-free survival of 27.6 months with palbociclib/letrozole (PALOMA-2 trial) or overall survival of 58.7 months with the addition of ribociclib to the hormonal therapy in premenopausal women (MONALEESA-7 trial). Anti-HER2 therapies have improved considerably the prognosis of the patients with breast cancer with overexpression of HER2, in early breast cancer with adjuvant trastuzumab or trastuzumab emtansine and in metastatic setting with the addition of pertuzumab to trastuzumab and docetaxel therapy (CLEOPATRA trial) with median overall survival of 56.5 meses with the double block. In triple negative women, the addition of immunotherapy with the PD-L1 inhibitor atezolizumab to the chemotherapy with nab-paclitaxel (IMpassion 130 trial) showed a median overall survival of 25 months in patients with positive expression of PD-L1.*

**Keywords:** Breast cancer, cyclin dependent kinases inhibitors, HER2 overexpression, trastuzumab emtansine, PD-L1, immunotherapy.

Correspondencia:  
**Rosa Luz Luna-Palencia**  
Riobamba Núm. 639,  
Lindavista Sur, 07760,  
Alcaldía Gustavo A. Madero,  
Ciudad de México.  
E-mail:  
rlpalencia.oncologia@gmail.  
com



**Citar como:** Luna-Palencia RL, De la Cruz-Escobar EN. Actualidades en el manejo sistémico del cáncer de mama. Rev Mex Mastol. 2020; 10 (3): 71-82. <https://dx.doi.org/10.35366/99156>



## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer de mama representa la neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres.<sup>1</sup>

Mediante el análisis de expresión genómica se han encontrado cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama y estos perfiles de expresión genómica pueden aproximarse mediante técnicas accesibles como el uso de anticuerpos diagnósticos y la valoración de la morfología tumoral. La inmunohistoquímica del receptor de estrógeno, del receptor de progesterona, el análisis del índice de proliferación Ki-67 y la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) se pueden utilizar como marcadores subrogados para aproximar una clasificación molecular. A partir de esto, el cáncer de mama puede clasificarse como luminal A (con fuerte expresión de receptores hormonales, sin sobreexpresión de HER2 y bajos índices de proliferación), luminal B (con expresión moderada a débil de receptores hormonales, índices de proliferación altos, grado histológico 3, pueden contar o no con sobreexpresión de HER2), triple negativo (sin expresión de receptores hormonales, sin sobreexpresión de HER2) y HER2 puro (sin expresión de receptores hormonales, con sobreexpresión de HER2).<sup>2</sup> Es importante reconocer estos diferentes subtipos moleculares, no sólo por sus diferencias intrínsecas en pronóstico, supervivencia o patrones de recurrencia, sino también, y de vital importancia, por las diferentes opciones de tratamiento que conlleva cada una de estos subtipos.

En la población mexicana 60% de las pacientes con cáncer de mama tendrá receptores hormonales positivos, 20.4% tendrá sobreexpresión de HER2 y 23.1% tendrá fenotipo triple negativo.<sup>3</sup>

## ACTUALIDADES EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS (RH+)/HER2 NEGATIVO

Más de 70% de las pacientes con cáncer de mama poseen receptores hormonales positivos y HER2 negativo.<sup>4</sup> En este subgrupo de pacientes se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados en

los que se compara el efecto de la quimioterapia como tratamiento de primera línea en contraposición con tratamiento hormonal de primera línea, los cuales han demostrado que el tratamiento inicial con quimioterapia está asociado con mayores tasas de respuesta; sin embargo, sin mejoría en la supervivencia global (SG) y con mayor toxicidad asociada con la quimioterapia.<sup>5</sup> Por tanto, la terapia endocrina es considerada la primera línea de tratamiento en pacientes cuyo cáncer de mama presenta receptores hormonales positivos, excepto en aquellos casos con crisis visceral, definida por disfunción orgánica severa y progresión rápida de la enfermedad, en la cual se requiere de una terapia sistémica más rápida y con mayor tasa de respuesta.<sup>6</sup>

La expresión y activación del receptor estrogénico es importante para el control del crecimiento tumoral, por tanto, los fármacos que bloquean selectivamente el receptor estrogénico (antagonistas como fulvestrant o moduladores como tamoxifeno) o aquellos que bloquean la biosíntesis de estrógenos (inhibidores de aromatasas) representaron durante años la terapia inicial en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con RH+/HER2 negativo sin crisis visceral.<sup>7</sup> Ensayos clínicos aleatorizados en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, comparando la terapia endocrina con inhibidores de aromatasas (primera, segunda y tercera generación) en contraposición con otra terapia endocrina (tamoxifeno, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona y fulvestrant), muestran un beneficio en supervivencia global con el uso de inhibidores de aromatasas (HR 0.90, 95% IC 0.84-0.97,  $p = 0.007$ ).<sup>8</sup>

De uso habitual en la práctica clínica, los inhibidores de aromatasas de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) comparados con tamoxifeno, brindan un beneficio al menos en supervivencia libre de progresión (SLP) y respuesta. La comparación directa en un estudio fase III aleatorizado de letrozol vs tamoxifeno arrojó una supervivencia libre de progresión de 9.4 meses con letrozol en comparación con seis meses con tamoxifeno ( $p < 0.0001$ ) y una tasa de respuesta de 32% con letrozol y de 21% con tamoxifeno ( $p = 0.0002$ ).<sup>9</sup> La misma comparación utilizando exemestano arrojó una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.9 meses con exemestano en comparación

con 5.8 meses con tamoxifeno ( $p = 0.028$ ), con una tasa de respuesta de 46% en comparación con 31%, respectivamente ( $p = 0.005$ ).<sup>10</sup>

La aromatasas cataliza la conversión de androstenediona, testosterona y  $16\alpha$ -hidroxi-testosterona a estrona (E1),  $17\beta$ -estradiol (E2) y  $17\beta$ ,  $16\alpha$ -estriol, de manera respectiva. Desde el descubrimiento del inhibidor de aromatasas de primera generación aminoglutetimida, los llamados inhibidores de tercera generación presentan alta selectividad por la aromatasas, por lo que recibieron la aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en el cáncer de mama con RH positivos a finales de los años 90.<sup>11</sup> De acuerdo con su estructura química, los inhibidores de aromatasas se clasifican en dos subtipos: tipo I o esteroideos como el exemestano, los cuales se unen covalentemente al sitio activo de la enzima resultando en inhibición irreversible (inhibidores suicidas), y tipo II o no esteroideos como el anastrozol y letrozol, los cuales se unen de manera no covalente a la aromatasas y saturan su sitio activo, generando una inhibición reversible.<sup>12</sup> Los inhibidores de aromatasas no esteroideos son derivados del imidazol en contraste con los esteroideos, los cuales son derivados de la androstenediona y poseen efectos agonistas androgénicos débiles. La importancia clínica de estas diferencias se refleja en la falta de resistencia cruzada entre los compuestos de ambos tipos, al menos cuando un inhibidor de aromatasas esteroideo es administrado en segunda línea posterior al tratamiento con un inhibidor de aromatasas no esteroideo.<sup>13</sup> Existe también evidencia, aunque limitada, del beneficio en el tratamiento de segunda línea con letrozol en pacientes que progresaron a una primera línea de tratamiento con exemestano, conservando beneficio clínico de 55.6% con una mediana de tiempo a la progresión de 9.3 meses.<sup>14</sup>

Pese a que la terapia endocrina es una estrategia de tratamiento efectiva en el manejo inicial de las pacientes con cáncer de mama RH positivos/HER2 negativo metastásico, no todas las pacientes responderán a este esquema endocrino de primera línea (resistencia primaria), mientras que aquellas que respondieron inicialmente progresarán (resistencia secundaria).<sup>15</sup> Una vía de señalización que resulta clave en el desarrollo del cáncer de mama luminal es la de

fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt/blanco de rapamicina en células de mamíferos (mTOR). El tratamiento neoadyuvante con letrozol reduce los marcadores de actividad de PI3K, lo cual se correlaciona con una mayor supervivencia libre de progresión ( $p = 0.02$ ),<sup>16</sup> por tanto, es posible que la deprivación estrogénica disminuya el crecimiento tumoral en el cáncer de mama luminal en parte por la disminución en la actividad de esta vía de proliferación celular. Por otra parte, existe evidencia de que esta vía de señalización se ve activada durante la resistencia secundaria a la terapia endocrina, promoviendo la supervivencia tumoral pese al bloqueo estrogénico. La mayoría de las células de cáncer de mama que se adaptaron a la terapia endocrina aún expresan receptor estrogénico y sensibilidad estrogénica, por lo tanto, el tratamiento con inhibidores de PI3K sin inhibición estrogénica resultaría insuficiente para detener al máximo el crecimiento tumoral.<sup>17</sup>

Sobre la base de lo anterior, se ha probado en un ensayo clínico fase III (bolero 2) la eficacia de everolimus junto con exemestano en pacientes con cáncer de mama avanzado, con receptores hormonales positivos, con progresión o recurrencia al tratamiento con inhibidor de aromatasas no esteroideo. En dicho ensayo se aleatorizaron a 724 pacientes en relación 2:1 a tratamiento con everolimus (derivado de sirolimus que inhibe a mTOR mediante su unión alostérica a mTORC1) o placebo con exemestano, demostrando una mediana de supervivencia libre de progresión de 6.9 meses para everolimus con exemestano en contraposición a 2.8 meses para placebo con exemestano (HR para progresión o muerte 0.43; 95% IC 0.35 a 0.54;  $p < 0.001$ ) y tasa de respuesta de 9.5 vs 0.4%, respectivamente ( $p < 0.001$ ).<sup>18</sup> Beneficios igual de modestos se han reportado en la aleatorización a everolimus más tamoxifeno en contraposición con tamoxifeno monodroga en pacientes con resistencia a inhibidor de aromatasas (TAMRAD), demostrando una disminución de 46% en el riesgo de progresión al agregar everolimus al tratamiento con tamoxifeno (HR 0.54, 95% IC 0.36 a 0.81, mediana de tiempo a la progresión de 8.6 meses con tamoxifeno más everolimus en contraposición a 4.5 meses con tamoxifeno monodroga,  $p = 0.002$ ).<sup>19</sup>

Los mecanismos de activación de mTOR son complejos y parcialmente dependientes de PI3K,

por tanto, se ha evaluado la eficacia de buparlisib (inhibidor de las cuatro isoformas de PI3K de clase I) o placebo combinado con fulvestrant en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a inhibidor de aromatasa, obteniendo una mejoría en supervivencia libre de progresión de aproximadamente dos meses al agregar buparlisib al tratamiento con fulvestrant (6.9 meses en contraposición a cinco meses con fulvestrant monodroga HR 0.78, 95% IC 0.67 a 0.89).<sup>20</sup> El beneficio clínico de la inhibición de la vía de PI3K o AKT en pacientes con resistencia a terapia endocrina resulta limitada, ya que esta inhibición produce una regulación a la alza o activación de diversos receptores de tirosina cinasa, cuya activación puede anular el efecto sobre la inhibición de PI3K. Por lo tanto, el tratamiento combinado de inhibidores de HER2 y PI3K, HER2 y AKT, HER2 y TORC1 o EGFR y AKT podrían ser de mayor beneficio clínico que el tratamiento monodroga.<sup>17</sup>

Aproximadamente 40% de las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo poseen una mutación activadora en el gen PIK3CA, lo cual genera hiperactivación de la isoforma alfa de PI3K (p110 $\alpha$ ). Alpelisib es un inhibidor selectivo de p110 $\alpha$ , el cual probó su efectividad en el ensayo clínico fase III que comparó alpelisib más fulvestrant con placebo más fulvestrant en pacientes con resistencia endocrina, resultando en una supervivencia libre de progresión de 11 meses en el grupo de alpelisib más fulvestrant vs 5.7 meses en el grupo de placebo más fulvestrant (HR 0.65, 95% IC 0.5 a 0.85,  $p < 0.001$ ) y una tasa de respuesta de 26.6 vs 12.8%, respectivamente.<sup>21</sup>

El ciclo celular es visto como una serie de fases que progresan de una manera ordenada (G1, S, G2, M) con varias combinaciones de cinasas dependientes de ciclinas (CDKs) regulando el paso de una fase a otra. Las CDKs pertenecen a una familia de proteínas cinasas de serina/treonina que incluye tres CDKs de interfase (CDK2, CDK4, CDK6), una CDK mitótica (CDK1), CDKs regulatorias (CDK7) y CDKs transcripcionales (CDK8, CDK9). Las ciclinas son una familia diversa de proteínas que se subdividen en cuatro clases (A-, B-, D-, E-) que participan como subunidades regulatorias en los complejos CDK/ciclinas. La represión del

ciclo celular se mantiene mediante el secuestro de la familia de los factores de transcripción E2F por el producto del gen de retinoblastoma (pRB). En respuesta a factores mitogénicos, una célula quiescente sintetiza ciclina D1, la cual forma un complejo activador con CDK4/CDK6, iniciando así la fosforilación del pRB, el cual al estar fosforilado anula su efecto represor sobre E2F propiciando así la transcripción de genes específicos de la fase S. Uno de esos genes promueve la síntesis de ciclina E, la cual se asocia con CDK2 y fosforila al pRB, llevando a la célula irreversiblemente de fase G1 a fase S. En la fase S, CDK2 es también activada por la ciclina A2 haciendo posible la transición de la fase S a la fase G2 y finalmente CDK1 es activada por ciclinas A/B para facilitar la progresión a la mitosis.<sup>22</sup> Por tanto, la actividad catalítica de CDK4 o CDK6 regula un punto crítico para la transición de la fase G1 a la fase S comprometiendo a la célula a su división. Más de 90% de las células tumorales adquieren alguna alteración en los mecanismos de control de esta transición de fase, como regulación a la alza de CDK4, amplificación de las ciclinas D, regulación a la baja de p16<sup>INK4A</sup> (inhibidor de CDK4), mutaciones en CDK4 que imposibilitan la unión de p16<sup>INK4A</sup> a la enzima o mutaciones en retinoblastoma, todo esto generando pérdida del control proliferativo.<sup>23</sup> En el cáncer de mama se han descrito alteraciones en diversas proteínas reguladoras del ciclo celular, encontrando una desregulación en el eje D1:CDK4/6, con el hallazgo de sobreexpresión de ciclina D1 en algunos tumores y la dependencia de CDK4 y ciclina D1 para la inducción de neoplasias malignas mamarias en ratones.<sup>23</sup>

En la actualidad, existen tres inhibidores de CDK4 y CDK6 aprobados para su uso en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama RH positivos/HER2 negativo en primera línea de tratamiento en combinación con un inhibidor de aromatasa: palbociclib, ribociclib y abemaciclib son inhibidores de CDK4 y CDK6 administrados vía oral; abemaciclib es el inhibidor más potente, tiene además efecto inhibitorio sobre CDK9 y ha mostrado tener habilidad para cruzar barrera hematoencefálica.<sup>24</sup> Los resultados obtenidos con la inclusión de estos inhibidores de CDK4 y CDK6 representó una mejoría clínica y estadísticamente signifi-

cativa en la supervivencia libre de progresión de hasta 27.6 meses con palbociclib/letrozol (95% IC 22.4-30.3) en comparación con 14.5 meses con placebo/letrozol (95% IC 12.3-17.1) (HR 0.563;  $p < 0.0001$ ) en la actualización del estudio PALOMA-2 (Tabla 1).<sup>25,26</sup> El inicio de la primera línea de quimioterapia se vio también retrasada con el uso de palbociclib/letrozol con una mediana de inicio a los 40.4 meses en comparación con los 29.9 meses en el grupo de pacientes tratado con placebo-letrozol.<sup>26</sup> En pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas el estudio MONALEESA-7 analizó el efecto de agregar ribociclib a la terapia endocrina, sin permitir entrecruzamiento de grupos a la progresión, obteniendo un beneficio en cuanto a supervivencia libre de progresión comparable al mostrado en pacientes postmenopáusicas, observando además una mejoría en supervivencia global con la adición de ribociclib a la terapia endocrina, con 70.2% de las pacientes vivas a 42 meses en el grupo de ribociclib en comparación con el 46% de las pacientes que recibieron placebo (HR para muerte de 0.71; 95% IC, 0.54-0.95,  $p = 0.00973$ ),<sup>30,31</sup> una mediana de supervivencia global de 58.7 meses al agregar ribociclib al tratamiento hormonal, en comparación con 48 meses con placebo. En cuanto a toxicidad, palbociclib y ribociclib presentan principalmente toxicidad hemató-

gica, por el contrario, la toxicidad hematológica con abemaciclib es menos pronunciada, siendo su principal efecto adverso la diarrea. Con palbociclib se ha reportado neutropenia G3-4 en 54-66%, leucopenia 19-25%, anemia 2-6%, en cuanto a ribociclib se agrega elevación G3-4 de transaminasas en 5-10% de las pacientes, así como prolongación del intervalo QT en 1-3%. La tasa de neutropenia febril es de 1-2% con palbociclib y ribociclib y  $< 1\%$  con abemaciclib.<sup>24</sup>

Los inhibidores de CDK4 y CDK6 se evaluaron también en progresión a primera línea de tratamiento endocrino, en esta ocasión junto con el antagonista del receptor estrogénico fulvestrant a la dosis que demostró mejores resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión en monodroga.<sup>32</sup> Los ensayos clínicos fase III han demostrado una mejoría en supervivencia libre de progresión de cinco a siete meses al agregar los inhibidores de CDK4 y CDK6 al tratamiento con fulvestrant en segunda línea de tratamiento (Tabla 2). En el grupo de pacientes que presentaron sensibilidad al tratamiento endocrino de primera línea (definida como haber presentado respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por  $\geq 24$  semanas con al menos una terapia endocrina recibida en enfermedad avanzada o haber recibido al menos 24 meses de terapia endocrina adyuvante previo a la progresión) se observó

**Tabla 1: Ensayos clínicos fase III, aleatorizados, doble ciego, con inhibidores de CDK4/CDK6, en primera línea de tratamiento en mujeres con cáncer de mama RH positivos/HER2 negativo avanzado.**

Autor (estudio)	Tratamiento	n	mSLP (meses)	Respuesta*
Finn RS, et al. (PALOMA-2) <sup>25,26</sup>	Palbociclib + letrozol vs placebo + letrozol	666 <sup>‡</sup>	27.6 vs 14.5 (HR 0.563; $p < 0.0001$ )	55.3 vs 44.4%
Hortobagyi GN, et al. (MONALEESA-2) <sup>27,28</sup>	Ribociclib + letrozol vs placebo + letrozol	668	25.3 vs 16 (HR 0.58; $p = 9.63 \times 10^{-8}$ )	54.5 vs 38.8%
Goetz MP, et al. (MONARCH 3) <sup>29</sup>	Abemaciclib + IANE vs placebo + IANE	493	HR 0.54; $p = 0.000021$ (mSLP NA para abemaciclib, 14.7 con placebo)	59.2 vs 43.8%
Tripathy D, et al. (MONALEESA-7) <sup>30,31</sup>	Ribociclib vs placebo + tamoxifeno o IANE <sup>¶</sup>	672	23.8 vs 13 (HR 0.55; $p < 0.0001$ )	51 vs 36%

\* Pacientes con enfermedad medible. <sup>‡</sup> Aleatorización 2:1 palbociclib vs placebo. <sup>§</sup> Ensayo clínico fase III en pacientes pre- o perimenopáusicas. <sup>¶</sup> Con goserelina mensual.  
RH = Hazard ratio; HER2 = receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; mSLP = mediana de supervivencia libre de progresión; IANE = inhibidor de aromatasa no esteroideo; NA = no alcanzada.

**Tabla 2: Ensayos clínicos fase III, aleatorizados,\* doble ciego, con inhibidores de CDK4/CDK6 y fulvestrant,† en progresión a tratamiento endocrino de primera línea en mujeres con cáncer de mama RH positivos/HER2 negativo avanzado.**

Autor (estudio)	Tratamiento	n	mSLP (meses)	Respuesta <sup>§</sup>
Cristofanilli M, et al. (PALOMA-3) <sup>33,34¶</sup>	Palbociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant <sup>  </sup>	521	9.5 vs 4.6 (HR 0.46; p < 0.0001)	24.6 vs 10.9% (p = 0.0012)
Slamon D, et al. (MONALEESA-3) <sup>35**</sup>	Ribociclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant	726	20.5 vs 12.8 (HR 0.593;## p < 0.001) (HR 0.565;§§ IC 95% 0.428-0.744)	40.9 vs 28.7% (p = 0.003)
Sledge GW, et al. (MONARCH 2) <sup>36¶</sup>	Abemaciclib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant <sup>  </sup>	669	16.4 vs 9.3 (HR 0.553; p < 0.001)	48.1 vs 21.3% (p < 0.001)

\* Aleatorización 2:1. † Fulvestrant 500 mg vía intramuscular D1 y D15 del ciclo, después el D1 de cada ciclo de 28 días.

§ Pacientes con enfermedad medible. ¶ Se admiten pacientes sin importar sus estatus de menopausia. || Las pacientes pre- o perimenopáusicas reciben además goserelina durante la administración de fulvestrant. \*\* Se incluye pacientes vírgenes a tratamiento y con progresión a tratamiento endocrino. Sólo pacientes postmenopáusicas. ## Población global (primera y segunda línea de tratamiento). §§ HR en segunda línea de tratamiento.

RH = receptores hormonales; HER2 = receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; mSLP = mediana de supervivencia libre de progresión.

además mejoría en supervivencia global al agregar palbociclib al tratamiento endocrino, con una mediana de supervivencia global de 39.7 meses en el grupo que recibió palbociclib/fulvestrant en contraste con 29.7 meses en el grupo aleatorizado a placebo/fulvestrant (HR 0.72; 95% IC 0.55-0.94).<sup>34</sup>

### ACTUALIDADES EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

La sobreexpresión del oncogén HER2 (erbB-2/neu) se encuentra en aproximadamente 15 a 30% de las pacientes con cáncer de mama invasor y representa un marcador predictivo de respuesta a terapias específicas. Previo al desarrollo de estos tratamientos la sobreexpresión de este marcador era considerada como un factor de pobre pronóstico debido a que se relacionaba con un incremento de recurrencia y mortalidad; sin embargo, con el advenimiento de nuevas terapias el pronóstico ha mejorado de forma considerable.

El oncogén HER2 codifica para un receptor de membrana con actividad tirosinasa, el cual es un miembro de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La homodimerización

o heterodimerización de este receptor con otros miembros de la familia de EGFR, generalmente asociada a su sobreexpresión, produce señales intracelulares corriente abajo que concluyen en la activación de genes de proliferación y carcinogénesis.<sup>37,38</sup>

Los métodos más utilizados para evaluar la expresión de HER2 son la inmunohistoquímica (IHQ) y la hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Con la IHQ se evalúa el grado de expresión de la proteína en la membrana de las células tumorales y con FISH el número de copias del gen en el núcleo celular para detectar su amplificación. Los pacientes candidatos a recibir terapia anti-HER2 deben cumplir con alguna de estas dos condiciones: inmunohistoquímica 3+ definido como una tinción completa e intensa del HER2 en la membrana de más de 10% de las células tumorales o FISH relación cociente HER2/CEP17 mayor de 2.<sup>39</sup>

#### Enfermedad temprana

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor de HER2, actúa inhibiendo su dimerización y activación, existen múltiples estudios en los que se demuestra su efectividad en el

escenario adyuvante (HERA, FinHer, NSABP B-31, BCIRG006, N9831), especialmente en pacientes con tumores mayores de 1 centímetro con o sin ganglios positivos; de manera habitual el tratamiento con trastuzumab se administra de forma concomitante con quimioterapia basada en taxanos y se completa su administración durante un año. En el análisis de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 con una media de seguimiento de 8.4 años, la adición de trastuzumab a la quimioterapia produjo una mejoría de 37% en SG (HR 0.63, 95% IC, 0.54 a 0.73;  $p < 0.001$ ) traducido como incremento de la SG a 10 años de 75.2 a 84%. Esto fue asociado de igual forma a una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 40% (HR, 0.60; 95% IC, 0.53 a 0.68;  $p < 0.001$ ) traducido como incremento de la SLE a 10 años de 62.2 a 73.7%.<sup>40,41</sup> El tratamiento con terapias anti-HER2 puede incrementar el riesgo de toxicidad cardíaca, principalmente asociada a una disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, por lo que se recomienda monitorizar con ecocardiograma la función ventricular en estos pacientes de forma basal y posteriormente cada tres meses durante el periodo de tratamiento.<sup>42</sup>

El estudio HERA publicado en 2005 fue el primer estudio en el que se demostró el beneficio de trastuzumab adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Se incluyeron 5,102 pacientes en tres grupos, dos de ellos recibieron trastuzumab durante uno y dos años, respectivamente, y el grupo control (únicamente quimioterapia). La dosis utilizada fue de 8 mg/kg peso dosis inicial, seguida de 6 mg/kg dosis de mantenimiento cada tres semanas durante el tiempo establecido. En el seguimiento a 11 años se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLE (HR 0.76, 95% IC 0.68-0.86) y una reducción del riesgo de muerte de 26% (HR 0.74, 95% IC 0.64-0.86) cuando el trastuzumab fue administrado durante un año, comparado con el grupo de observación y sin encontrar diferencia al administrarlo durante dos años.<sup>43</sup> Previamente, el beneficio de trastuzumab adyuvante había sido reportado en un metaanálisis publicado en 2012, en el que se observó una mejoría significativa en SG (HR 0.66, 95% IC 0.57 a 0.77,  $p < 0.00001$ ) y SLE (HR 0.60, 95% IC 0.50 a

0.71,  $p < 0.00001$ ). Estableciéndose como el estándar de tratamiento en pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante o que presentaron respuesta patológica completa.<sup>44</sup>

En pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia más trastuzumab con o sin pertuzumab, la elección del tratamiento adyuvante dependerá de la respuesta que presenten al tratamiento neoadyuvante. En el estudio KATHERINE, publicado en 2019, se incluyeron pacientes con cáncer de mama que presentaron enfermedad invasiva residual en mama o axila en la pieza quirúrgica posterior a recibir tratamiento neoadyuvante basado en taxanos con o sin antraciclinas más trastuzumab, se comparó T-DM1 versus trastuzumab durante 14 ciclos en el escenario adyuvante, observando beneficio a favor del brazo de T-DM1 en supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) a tres años de 88.3 vs 77% (HR 0.50, 95% IC 0.39 a 0.64;  $p < 0.001$ ), por lo que su uso fue aprobado para pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con terapia anti-HER2 y no presentaron respuesta patológica completa.<sup>45</sup>

En pacientes en los que no se administró tratamiento neoadyuvante o bien presentaron respuesta patológica completa, se puede recomendar adyuvancia con trastuzumab ± pertuzumab durante un año, el beneficio del doble bloqueo adyuvante fue establecido en el estudio APHINITY, en el cual se incluyeron pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que presentaron ganglios positivos o factores de alto riesgo y se comparó quimioterapia más trastuzumab y pertuzumab versus quimioterapia más trastuzumab, identificando un beneficio en SLEi a tres años (94.1 vs 93.2%), particularmente en el grupo con ganglios positivos 92 vs 90.2% (HR 0.77; 95% IC 0.62 a 0.96;  $p = 0.02$ ).<sup>46</sup>

La terapia extendida con inhibidor de HER2 fue valorado con neratinib; un inhibidor irreversible de tirosina-cinasa de EGFR. ExteNET fue un estudio en el que se incluyeron pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en etapas iniciales que habían completado tratamiento adyuvante con trastuzumab, fueron aleatorizadas para recibir neratinib o placebo durante un año. El análisis del estudio demostró que neratinib comparado con placebo reducía el riesgo de recidiva de la enfermedad invasiva

o de muerte 90.2 vs 87.7% (HR 0.73, 95% IC 0.57 a 0.92,  $p = 0.0083$ ), particularmente en pacientes con tumores grandes y receptores hormonales positivos; sin embargo, a expensas de una mayor toxicidad grado 3 y 4 (40 vs < 1%), principalmente gastrointestinal.<sup>47</sup>

### Enfermedad avanzada

El uso de terapias anti-HER2 en el escenario avanzado ha sido determinante en la evolución natural de la enfermedad, mejorando el pronóstico de estos pacientes. El beneficio de trastuzumab en enfermedad avanzada como primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia quedó establecido en un estudio fase III en el que comparó la combinación de trastuzumab con paclitaxel o el esquema AC versus quimioterapia sola. Los resultados del estudio demostraron superioridad al agregar trastuzumab en respuesta global (50 vs 32%), supervivencia libre de progresión (7.4 vs 4.6 meses) y supervivencia global (25.1 vs 20.3 meses). En un metaanálisis publicado en 2014 la adición de trastuzumab a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo incrementó la SG (HR 0.82, 95% IC 0.71 a 0.94,  $p = 0.004$ ) y SLE (HR 0.61, 95% IC 0.54 a 0.70,  $p < 0.00001$ ).<sup>48</sup>

El tratamiento con doble bloqueo pertuzumab/trastuzumab como primera línea del cáncer de mama metastásico fue reportado en el estudio CLEOPATRA, en el que se valoró la combinación de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel en comparación con docetaxel y trastuzumab; los resultados demostraron una SLP de 18.5 meses en el brazo de pertuzumab versus 12.4 meses en el brazo control (HR 0.62;  $p < 0.001$ ). En la SG la diferencia absoluta sin precedentes en este escenario fue de 16.3 meses (56.5 vs 40.8 meses) (HR 0.68; 95% IC 0.58 a 0.80,  $p \leq 0.001$ ). En el análisis final a ocho años de seguimiento 37% de los pacientes se encontraban vivos en el brazo de doble bloqueo.<sup>49</sup>

En pacientes refractarios a primera línea el uso de lapatinib, un inhibidor de la proliferación celular que bloquea el dominio intracelular al inhibir la acción de la tirosina-cinasa de HER1 y HER2, demostró beneficio cuando fue combinado con capecitabina en tiempo a la progresión (HR 0.49, 95% IC 0.34 a 0.71,  $p <$

0.001) con una media de tiempo a la progresión de 8.4 vs 4.4 meses, a expensas de una mayor toxicidad, principalmente gastrointestinal.<sup>50</sup>

El T-DM1 es un conjugado de anticuerpo y de fármaco que resulta de la combinación de trastuzumab y emtansina (también llamado DM1), la porción del anticuerpo bloquea la actividad del HER2 e incorpora la entrega intracelular del citotóxico emtansina, el cual es un potente inhibidor de microtúbulos. En la actualidad, el tratamiento en segunda línea en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo es el uso de T-DM1. Lo anterior quedó demostrado en el estudio EMILIA que evaluó la utilidad del T-DM1 en pacientes previamente tratadas con trastuzumab y taxanos. Se aleatorizó a cualquiera de los dos brazos, T-DM1 versus la combinación de lapatinib + capecitabina. Los resultados demostraron un incremento en la SG de 30.9 vs 25.1 meses a favor de T-DM1 (HR 0.68,  $p < 0.001$ ). La respuesta objetiva también fue superior en el brazo experimental (43.6 vs 30.8%). La principal toxicidad reportada fue trombocitopenia y elevación de transaminasas en el brazo de T-DM1.<sup>51</sup>

En la actualidad, debido a un mejor conocimiento biológico de estos tumores, se han desarrollado terapias dirigidas contra HER2 cada vez más sofisticadas, incluyendo nuevos anticuerpos con mayor afinidad, nuevos anticuerpos conjugados con fármacos, direccionamiento dual de epítomos a través de anticuerpos bioespecíficos, inhibidores de tirosina-cinasa más potentes y específicos, además de diferentes combinaciones. A continuación, hablaremos de las moléculas más recientemente aprobadas en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo:

- **Trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd, DS8201):** es un agente compuesto por un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 que tiene la misma secuencia de aminoácidos que el trastuzumab y un inhibidor de topoisomerasa I (deruxtecan, un derivado de exatecan 10 veces más potente que el metabolito activo del irinotecán). En el estudio fase 2 DESTINY-Breast 01, recientemente publicado que evaluó en beneficio de esta molécula en pacientes con cáncer de mama avanzado previamente tratados con T-DM1, el objetivo primario fue respuesta objetiva,



la cual fue de 60.9% (95% IC 54.3 a 68) con una media de duración de la respuesta de 14 meses y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLPm) de 16.4 meses. Los efectos secundarios más importantes fueron neutropenia, anemia y náusea.<sup>52</sup>

- **Margetuximab:** es un anticuerpo monoclonal quimérico derivado del trastuzumab que se une al mismo epítipo con una mayor afinidad e incrementa la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. El estudio fase III SHOPIA comparó margetuximab más quimioterapia frente a trastuzumab más quimioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado que hubieran recibido por lo menos dos terapias anti-HER2 previas. El objetivo primario fue SLP y SG, en el segundo análisis interino se observó un beneficio en SLE de 5.8 vs 4.9 meses (HR 0.76, 95% IC 0.59 a 0.98,  $p = 0.033$ ), sin beneficio en SG (HR 0.95, 95% IC 0.69 a 1.31), mayor respuesta objetiva de 25.2 vs 13.7%. La toxicidad fue muy similar en ambos grupos. Aún se encuentran pendientes los resultados finales de este estudio.<sup>53</sup>
- **Neratinib/capecitabina:** la combinación de inhibidor de tirosina cinasa y quimioterapia fue valorada en el estudio fase III NALA, en el cual se comparó neratinib más capecitabina vs lapatinib más capecitabina en pacientes previamente tratados. Reportando beneficio en SLP a 18 meses, 16 vs 7% (HR 0.76, 95% IC 0.63 a 0.93,  $p = 0.0059$ ), sin diferencia estadísticamente significativa en SG. La toxicidad más frecuente fue diarrea.<sup>54</sup>
- **Tucatinib:** es un inhibidor de tirosina-cinasa, inhibe la fosforilación de HER2 y HER3. Su utilidad fue evaluada en el estudio fase III HER2CLIMB en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable o metastásico que habían recibido terapia previa con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, el tratamiento incluía trastuzumab más capecitabina más tucatinib vs trastuzumab más capecitabina más placebo, el cual demostró reducción de 46% en el riesgo de progresión con una SLP a un año 33.1 vs 12.3% (HR 0.54, 95% IC 0.42 a 0.51,  $p < 0.001$ ), también se observó reducción en el

riesgo de muerte de 34%, con una SG a dos años 44.9 vs 26.6% (HR 0.66, 95% IC 0.50 a 0.88,  $p = 0.005$ ), mayor tasa de respuesta objetiva 40.6 vs 22.8%, la toxicidad más común fue diarrea, elevación de transaminasas y eritrodisestesia palmo-plantar.<sup>55</sup>

De forma reciente, se ha puesto especial interés en el microambiente tumoral y las vías de señalización intracelular que juegan un papel fundamental en el desarrollo de resistencia a las terapias anti-HER2, por lo que se encuentran en desarrollo múltiples ensayos clínicos en los que se promueve el uso de combinaciones anticuerpo-inmunoterapia (inhibidores de PD-L1, CTLA4) anticuerpo-inhibidores específicos de señalización intracelular (RE, CDK4/6, PI3K, AKT, mTOR), de los cuales tendremos resultados en un futuro próximo. Aún quedan muchas preguntas por responder en el manejo óptimo del cáncer de mama HER2 positivo en los diferentes escenarios, por lo que es fundamental la identificación de biomarcadores predictivos para seleccionar de una mejor manera la secuencia y la población específica con la que se obtengan mejores resultados y favorecer el acceso de nuestros pacientes a estos tratamientos.

## ACTUALIDADES EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El subgrupo de pacientes con cáncer de mama, el cual carece de expresión de receptores hormonales y no sobreexpresa HER2 denominado triple negativo, presenta el pronóstico más sombrío con medianas de supervivencia global menores a 15 meses,<sup>56-58</sup> esto como reflejo de limitadas opciones de tratamiento siendo la base de éste la quimioterapia sistémica.

La respuesta inmune está basada en un equilibrio entre activación e inhibición de las células que participan en ella. En el cáncer, este balance se encuentra alterado favoreciendo la inhibición del sistema inmune y con esto la progresión tumoral. PD1 (por sus siglas en inglés *programmed cell death 1*) es una proteína de membrana que se expresa en varias células del sistema inmune, incluyendo los linfocitos T, y es activado por sus ligandos PD-L1 y PDL2. Al unirse con sus ligandos, PD1 atenúa la activa-

ción linfocitaria y permite concluir la respuesta inmune. En cáncer de mama, la expresión de PD-L1 se encuentra incrementada en 20%, con una mayor positividad asociada con características de mal pronóstico, como lo son mayor tamaño tumoral, alto grado tumoral, altos índices de proliferación y tumores triple negativos o con sobreexpresión de HER2. Por tanto, la reactivación de los linfocitos tumorales infiltrantes por los inhibidores de PD-L1 se planteó como una opción de tratamiento en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.<sup>59</sup>

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor selectivo de PD-L1, previene su unión con los receptores PD1 y B7-1 (proteína de superficie celular coestimuladora) y revierte la inhibición de las células tumorales sobre las células T. El tratamiento con quimioterapia incrementa la liberación de antígenos tumorales y con esto la respuesta inmune antitumoral. El ensayo clínico aleatorizado fase III (IMpassion 130) evaluó la eficacia del tratamiento con atezolizumab en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado, vírgenes a tratamiento. El estudio aleatorizó en un ratio 1:1 a 902 pacientes con estas características a recibir tratamiento con atezolizumab/nab-paclitaxel en comparación con placebo/nab-paclitaxel, resultando en una mediana de supervivencia libre de progresión de 7.2 meses con atezolizumab/nab-paclitaxel en comparación con 5.5 meses con placebo/nab-paclitaxel (HR 0.8,  $p = 0.002$ ) y una mediana de supervivencia global de 25 meses en las pacientes con expresión de PD-L1 positivo (expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  en linfocitos tumorales infiltrantes evaluada mediante SP142, Ventana Medical Systems) en tratamiento con atezolizumab/nab-paclitaxel en comparación con 15.5 meses en pacientes tratadas con placebo/nab-paclitaxel (HR 0.62, 95% IC 0.45-0.86).<sup>60</sup>

Pembrolizumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea PD1, inhibiendo la interacción entre PD1 y sus ligandos (PD-L1 y PDL2). El ensayo clínico fase III KEYNOTE-355 aleatorizó en un ratio 2:1 a 847 pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo virgen a tratamiento a pembrolizumab más quimioterapia (a decisión del investigador: nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina más carboplatino) o

placebo más quimioterapia, lo cual resultó en una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.7 meses con pembrolizumab/quimioterapia en comparación de 5.6 meses en el grupo aleatorizado a placebo/quimioterapia (HR 0.65,  $p = 0.0012$ ) en pacientes con un puntaje combinado positivo (CPS por sus siglas en inglés *combined positive score*)  $\geq 10$  (número de células PD-L1 positivas divididas entre el total de células tumorales  $\times 100$ , expresión de PD-L1 medida mediante IHC 22C3 pharmDx Assay). En las pacientes con PD-L1 CPS  $< 1$  la mediana de supervivencia libre de progresión no fue mejor con la adición de pembrolizumab al tratamiento (6.3 meses en el grupo de pembrolizumab/quimioterapia en comparación con 6.2 meses en el grupo de placebo/quimioterapia. HR 1.08, 95% IC 0.77-1.53).<sup>61</sup>

## REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger J, Oniski A, Ahrendt G et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009; 2: 444-455.
3. Cárdenas-Sánchez J, Erazo A, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha JE, Bautista-Piña V, Cervantes-Sánchez G et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *Gac Mex Oncol*. 2019; 18: 141-231.
4. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG et al. US Incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106 (5): dju055.
5. Wilcken N, Hornbuckle J, Gheri D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Sys Rev*. 2003; 2: CD002747.
6. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018; 29: 1634-1657.
7. Augusto TV, Correia-da-Silva G, Rodrigues CMP, Teixeira N, Amaral C. Acquired resistance to aromatase inhibitors: where we stand! *Endocrine-Related Cancer*. 2018; 25 (5): R283-R301.
8. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev*. 2009; 4: CD003370.
9. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced

- breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (11): 2101-2109.
10. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4883-4890.
  11. Ghosh D, Lo J, Egbuta C. Recent progress in the discovery of next generation inhibitors of aromatase from the structure-function perspective. *J Med Chem.* 2016; 59 (11): 5131-5148.
  12. Chumsri S. Clinical utilities of aromatase inhibitors in breast cancer. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 493-499.
  13. Lonning PE. Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation? *Eur J Cancer.* 2009; 45: 527-535.
  14. Bertelli G, Garrone O, Merlano M, Occelli M, Bertolotti L, Castiglione F. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncology.* 2005; 69: 471-477.
  15. Johnston SRD. Enhancing endocrine therapy for hormone receptor-positive advanced breast cancer: cotargeting signaling pathways. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107 (10): djv212.
  16. Generali D, Fox SB, Brizzi MP, Allevi G, Bonardi S, Aguggini S et al. Down-regulation of phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT/molecular target of rapamycin metabolic pathway by primary letrozole-based therapy in human breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (9): 2673-2680.
  17. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4452-4461.
  18. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris III H, Rugo HS, Sahnoud T et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366 (6): 520-529.
  19. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (22): 2718-2724.
  20. Baselga J, Im SA, Iwata H, Cortés J, De Laurentiis M, Jiang Z et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (7): 904-916.
  21. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1929-1940.
  22. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Can Res.* 2016; 18: 17.
  23. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade MA, Tracet E et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2004; 3 (11): 1427-1438.
  24. Marra A, Curigliano G. Are all cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors created equal? *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5: 27.
  25. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (20): 1925-1936.
  26. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 174 (3): 719-729.
  27. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375 (18): 1738-1748.
  28. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29 (7): 1541-1547.
  29. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (32): 3638-3646.
  30. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 904-919.
  31. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381 (4): 307-316.
  32. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (30): 4594-4600.
  33. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (4): 425-439.
  34. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1926-1936.
  35. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human

- epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (24): 2465-2472.
36. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn JM, Inoue K, Pivot X et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35 (25): 2875-2884.
  37. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017; 389 (10087): 2415-2429.
  38. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2 (2): 127-37.
  39. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (31): 3997-4013.
  40. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018; 36 (23): 2433-2443.
  41. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (33): 3744-3752.
  42. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002; 95 (7): 1592-600.
  43. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017; 389 (10075): 1195-1205.
  44. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2012 (4): CD006243.
  45. 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 Engl J Med*. 2019; 380 (7): 617-628.
  46. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377 (2): 122-131.
  47. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delalage S, Moy B, Iwata H et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (12): 1688-1700.
  48. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (6): CD006242.
  49. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372 (8): 724-734.
  50. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (26): 2733-2743.
  51. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367 (19): 1783-1791.
  52. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382 (7): 610-621.
  53. Rugo HS, Im SA, Cardoso F et al. Abstract GS1-02: phase 3 SOPHIA study of margetuximab + chemotherapy vs trastuzumab + chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer after prior anti-HER2 therapies: second interim overall survival analysis. *Cancer Res*. 2020; 80 (4 Suppl): GS1-02.
  54. Saura C, Oliveira M, Feng YH, Dai MS, Chen SW, Hurvitz SA et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: phase III NALA trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (27): 3138-3149.
  55. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382 (7): 597-609.
  56. Brok WD, Speers CH, Gondara L, Baxter E, Tyldesley SK, Lohrisch CA. Survival with metastatic breast cancer based on initial presentation, de novo versus relapsed. *Breast Can Res Treatment*. 2017; 161: 549-556.
  57. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018; 96: 17-24.
  58. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. 2020; 129: 60-70.
  59. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, Adelaide J, Chaffanet M, Raza H et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*. 2014; 6 (7): 5449-5464.
  60. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2108-2121.
  61. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof M et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020; 396: 1817-1828.



## Modelos murinos en el estudio del cáncer mamario

*Murine models in the study of breast cancer*

Juan Manuel Gutiérrez Meza,\* Rosa Adriana Jarillo Luna\*

\* Sección de Estudios de  
Postgrado e Investigación.  
Escuela Superior de Medicina,  
Instituto Politécnico Nacional.  
CDMX, México.

### RESUMEN

El cáncer de mama en México ocupa la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 65 años, en 2019 se reportaron 35 casos nuevos/100,000 mujeres en este rango de edad. El término «cáncer de mama» no refleja una sola enfermedad, más bien debe considerarse como un repertorio de enfermedades relacionadas con características propias. En el estudio del cáncer mamario, los animales de experimentación han sido de indudable utilidad. El ratón es el más utilizado por varias razones, entre las que destacan el conocimiento de su genoma completo y ser el único animal que cuenta con sistemas eficientes de cultivo de células embrionarias pluripotenciales. Los modelos murinos se pueden clasificar en modelos inmunocomprometidos en los que se reproducen diferentes tipos de tumores mamarios mediante el implante de células de líneas cancerosas, o bien de fragmentos de tumores mamarios provenientes de pacientes. Los inmunocompetentes comprenden cepas que mediante la aplicación de carcinógenos desarrollan tumores, o que lo hacen de manera espontánea dadas las características de su genoma nativo, o bien por la manipulación de éste, existiendo varias cepas transgénicas o «knockout». En este trabajo se revisan las características generales de estos modelos murinos.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, modelos murinos, CDX, PDX, GEMM.

### ABSTRACT

*The breast cancer in Mexico is the second cause of death in women aged 30 to 65, with 35 new cases / 100,000 women in this age range reported in 2019. The term «breast cancer» does not reflect a single disease; rather, it should be considered as a repertoire of diseases related to their own characteristics. In the study of breast cancer, experimental animals have been of undoubted utility. Mouse is the most widely used for several reasons, among which are the knowledge of its complete genome and being the only animal where there are efficient systems for cultivating pluripotent embryonic cells. Murine models can be classified into immunocompromised models, in which different types of mammary tumors are reproduced by implanting cancer cell lines or fragments of mammary tumors obtained of patients. The immunocompetent models, comprise strains that develop tumors through the application of carcinogens, or that do so spontaneously due to the characteristics of their native genome or by modifications thereof. Currently, there are several strains of transgenic or «knockout» mice. In this work the general characteristics of these murine models are reviewed.*

**Keywords:** Breast cancer, murine models, CDX, PDX, GEMM.

### Correspondencia:

Rosa Adriana Jarillo Luna  
E-mail: roadjalu12@gmail.  
com, rajarillo@ipn.mx



**Citar como:** Gutiérrez MJM, Jarillo LRA. Modelos murinos en el estudio del cáncer mamario. Rev Mex Mastol. 2020; 10 (3): 83-92. <https://dx.doi.org/10.35366/99157>



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el segundo tipo de cáncer más común del mundo, el término «cáncer de mama» no refleja una sola enfermedad, más bien debe considerarse como un repertorio de enfermedades relacionadas que se pueden clasificar en distintos subtipos, cada uno con características fenotípicas, moleculares o genéticas accionables, además con distinto pronóstico. En México, el CM es a partir del año 2006 la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años. En 2018 se registraron 7,257 defunciones en mujeres por CM y en 2019 por cada 100,000 mujeres de 20 años o más se reportaron 35.24 casos nuevos. Siendo la tasa de mortalidad nacional de 17.19 defunciones por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años.<sup>1</sup> En promedio, las mujeres mexicanas desarrollan cáncer de mama una década antes que las europeas o estadounidenses (51 contra 63 años).

Los tumores de mama parecen experimentar un patrón reproducible de progresión desde una neoplasia *in situ* hasta una enfermedad localmente invasiva y posteriormente metastásica. Muchos de estos tumores también siguen una progresión análoga desde la dependencia hormonal, pasando por la independencia hormonal, hasta la resistencia a los antiestrógenos; igualmente cursan desde la susceptibilidad a fármacos hasta la resistencia a éstos. Estos patrones de comportamiento biológico son fundamentales para la patogenia del cáncer de mama; hay muchos efectores fisiológicos que probablemente influyan en el crecimiento y la progresión del CM, y son tan diversos como endocrinológicos, inmunológicos y conductuales; es en estas áreas donde el uso de animales de laboratorio es fundamental para lograr la completa comprensión de esta entidad.<sup>2</sup> El objetivo del presente trabajo es hacer una breve revisión de los distintos modelos animales utilizados en el estudio del CM.

## MODELOS ANIMALES EN EL ESTUDIO DE CÁNCER DE MAMA

Dentro de los modelos experimentales para el estudio del CM están los roedores de laboratorio como la rata y el ratón, éste último modelo animal ofrece muchas ventajas como son:

- Gran parte de sus procesos bioquímicos son similares al humano.
- Tienen un tiempo generacional muy corto, son muy prolíficos y se adaptan fácilmente a la vida en los bioterios, lo que permite controlar las variables ambientales en los experimentos.
- Comparte con el hombre el privilegio de pertenecer a las especies de mamíferos mejor estudiadas desde el punto de vista genético. El trabajo acumulado durante un siglo de investigaciones ha resultado en una inmensa cantidad de documentación sobre los fenotipos mutantes, las características de las líneas, los mapas genéticos y la secuencia completa del genoma.
- Existe una gran cantidad de líneas genéticamente definidas como las consanguíneas y congénicas, además de cientos de mutaciones y un gran número de rearrreglos cromosómicos disponibles.
- Es el único animal que cuenta con sistemas eficientes de cultivo de células embrionarias pluripotenciales, lo que permite la realización de mutaciones dirigidas (ratones KO constitutivos y condicionales).

Por lo que existe un gran número de modelos murinos utilizados en el estudio del cáncer mamario.

## MODELOS DE RATONES INMUNOCOMPETENTES

Estos animales desarrollarán neoplasias mamararias de forma espontánea o por la inducción con carcinógenos. Los tumores en estos animales tienen un largo periodo de latencia, por lo que una vez que el tumor se ha establecido, se pueden injertar células o tejidos derivados del tumor en animales con las mismas características genéticas, estableciendo modelos singénicos que mantienen las mismas características del tumor primario y tasas de crecimiento rápido; sin embargo, no permiten estudiar el proceso de iniciación del tumor.

En general los tumores en ratones tratados con carcinógenos a menudo expresan una variedad de alteraciones genómicas, incluidas mutaciones en PTEN, aumento de la expresión de CCND1 y MYC, y activación de importan-

tes vías celulares que incluyen: NF- $\kappa$ B, Wnt, y PI3K/AKT<sup>3,4</sup>

Como ejemplos de los agentes cancerígenos tenemos a la N-metil-N-nitrosourea (MNU), éste es un agente alquilante, y exhibe su toxicidad mediante la transferencia de sus grupos metilo a las núcleo-bases. Su efecto oncogénico parece deberse a la acción metilante de estos compuestos en la guanina, lo que daría lugar a la aparición de cambios irreversibles en el ADN.<sup>5</sup> Este modelo permite examinar el proceso de carcinogénesis en el momento de iniciación del mismo y su evolución hacia carcinoma.<sup>6,7</sup>

La cepa de ratón en la que se induce el carcinoma por este agente es la C57BL/6J Apc<sup>min/+</sup> reportada en *Mouse Genome Informatics*.

El 7,12-dimetilbenzo (a) antraceno (DMBA) es un hidrocarburo aromático policíclico con la capacidad de desarrollar adenocarcinomas mamarios bien diferenciados en ratones y ratas, estos tumores son sensibles a las hormonas y morfológicamente similares a los carcinomas de mama humanos del tipo adenomioepitelial y mioepitelial.<sup>8,9</sup>

El acetato medroxiprogesterona (MPA) induce en ratones BALB/c carcinomas mamarios ductales metastásicos que retienen sus receptores para prolactina, estrógeno y progesterona, por lo que responden a hormonas.<sup>10</sup>

En cuanto a los modelos espontáneos, algunos involucran ratones que desarrollan tumores de origen natural (no genéticamente modificados). En estos modelos de animales inmunocompetentes se pueden estudiar nuevas terapias inmunológicas. Por ejemplo, con anti-PD-1/PD-L1, (PD-1, receptor de muerte programada o CD279). Debido a las características invasivas de estos tumores murinos,<sup>11</sup> también son útiles para estudiar los efectos antitumorales y antimetastásicos de nuevos fármacos.

### MODELOS DE RATONES INMUNOCOMPROMETIDOS. XENOINJERTOS

Estos modelos consisten en el trasplante de líneas celulares cancerosas (CDX) o de células derivadas o fragmentos de tumores humanos (PDX) en animales inmunocomprometidos,

esto con el objeto de evitar la respuesta inmunitaria de rechazo del animal.

Los animales que se usan más comúnmente en PDX son ratones diabéticos no obesos.

(NOD)-SCID, NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ. (NSG) o NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1 Sug/Shijic (NOG). Estos animales presentan alta inmunodeficiencia debido a la baja actividad de células NK. Los ratones desnudos (*nude*) o con inmunodeficiencia combinada (SCID) también son utilizados en modelos de CDX.<sup>12</sup>

La desventaja de utilizar animales inmunocomprometidos es que la pérdida de la función inmunitaria no permite estudiar los efectos protumorigénicos o antitumorigénicos ejercidos por el sistema inmunitario. Sin embargo, el reciente desarrollo de ratones humanizados obtenidos injertando células troncales hematopoyéticas humanas que se diferencian en células inmunocompetentes ha contribuido a resolver este problema.<sup>13</sup>

### XENOINJERTOS DE CÉLULAS CANCEROSAS (CDX)

El uso de líneas celulares cancerosas tiene ventajas, por ejemplo, son de fácil manejo, tienen un número infinito de replicaciones y alto grado de homogeneidad; sin embargo, tienen desventajas, las células frecuentemente presentan cambios genotípicos y fenotípicos a lo largo del tiempo de cultivo, lo que puede dar lugar a la selección de clonas con mayor tasa de crecimiento, esto ya ha sido reportado por otros autores.<sup>14,15</sup> Otra desventaja es que un buen número de estas células han sido obtenidas de fluidos de pacientes con metástasis, por lo que no son células del tumor original y son clonas agresivas, por lo que al ser trasplantadas al animal no reflejan exactamente la evolución natural de la neoplasia, produciendo tumores de rápido crecimiento. Las vías por las cuales las células se pueden injertar en el animal son por vía sanguínea, a través de la vena de la cola, aplicados de forma subcutánea en los flancos del animal o bien de forma ortotópica en el pániculo adiposo de la glándula mamaria inguinal. Esto último tiene ventajas, ya que las células tumorales se desarrollan en un ambiente celular más real con la participación del estroma.

A pesar de los inconvenientes del uso de CDX, éstos han aportado mucha información

del CM, por ejemplo, el proceso de metástasis, las características genéticas y el ensayo de nuevos anticancerígenos y otras terapéuticas. Las características de algunas líneas celulares usadas en CDX se muestran en la *Tabla 1*.<sup>16-20</sup> Y en la *Figura 1* se describe la relación entre las características del tumor con las características de las líneas celulares utilizadas en CDX.<sup>20</sup>

### XENOINJERTO DERIVADO DE PACIENTE (PDX)

En los modelos PDX, tumores primarios o fragmento de ellos son trasplantados subcutánea u ortotópicamente en ratones inmunodeprimidos (*nude*, NOD/SCID o NSG). Estos modelos son adecuados para estudios en busca de biomarcadores de respuesta o resistencia a fármacos así como del potencial anticanceroso de nuevos fármacos terapéuticos

Al contrario de las líneas cancerosas ya establecidas, los PDX se propagan a través de generaciones sucesivas en animales vivos y al igual que las líneas celulares son una fuente renovable de tejido canceroso, presentan características semejantes al tumor original como el patrón histológico, expresan los mismos genes, tienen patrones estables en la expresión de proteínas, además de que la heterogeneidad del tumor original se preserva y su respuesta a la terapia farmacológica es altamente predictiva.<sup>21</sup>

En la *Figura 2* se muestra de manera esquemática el establecimiento de los modelos de PDX.<sup>22</sup>

La implantación del tumor de manera ortotópica en la grasa mamaria es óptima, ya que recapitula el microambiente estromal del

tumor, que comprende la vasculatura (la cual es mayor que en los tumores subcutáneos), adipocitos, fibroblastos y macrófagos asociados al tumor, todas estas células secretan factores de crecimiento y citocinas que impactan en el desarrollo del tumor.

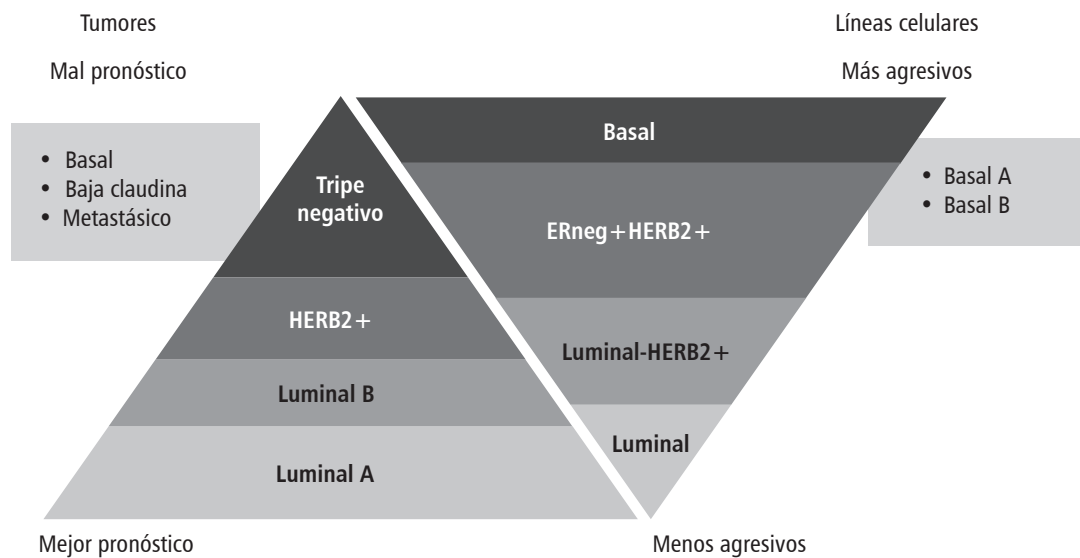
Dada la importancia del estroma se han realizado trabajos para humanizar el lecho adiposo de la glándula mamaria murina, implantando líneas celulares de fibroblasto o células mesenquimales, estas últimas contribuyen a mantener el fenotipo del tumor y su irrigación. Un aspecto importante es que independientemente de la positividad a receptores estrogénicos, la suplementación con estrógenos contribuye al crecimiento del tumor.

El objetivo final de establecer estos modelos es poder ofrecer una terapia personalizada a las pacientes, en lugar de someterlas a esquemas de tratamiento estereotipados; sin embargo, el uso de estos modelos todavía es algo limitado debido al tiempo típico requerido para que el tumor se establezca en el huésped. No obstante, los PDX están cobrando popularidad por reportes exitosos en cuanto a la terapia personalizada, por ejemplo, Garralda E y colaboradores en 2014 reportaron que 14 pacientes con tumores sólidos avanzados fueron tratadas con drogas seleccionadas de acuerdo a los resultados obtenidos de los PDX, 11 de estas pacientes presentaron una remisión parcial durable.<sup>23</sup> En la *Figura 3* se muestra el esquema de un modelo PDX ideal de terapia personalizada. Para ello es necesario establecer el perfil genético del tumor original y verificar que ese patrón coincida con los tumores generados en los animales, las drogas son probadas en los

**Tabla 1: Características de algunas líneas celulares utilizadas en líneas celulares cancerosas.**<sup>16-20</sup>

Línea celular	Origen	Tipo de injerto	Patología	Metástasis
MCF-7	Líquido pleural	Ortotópico	Carcinoma ductal invasivo (tipo A)	Sí
T47-D	Líquido pleural	Ortotópico	Carcinoma ductal invasivo (tipo A)	Sí
MDA-MB-231	Líquido pleural	Subcutáneo	Adenocarcinoma (basal B)	Sí
MDA-MB-435	Líquido pleural	Ortotópico	Carcinoma ductal invasivo (basal B)	Sí
SUM1315M02	Piel	Ortotópico	Carcinoma ductal invasivo (basal B)	Sí
BT474	Mama	Subcutáneo	Carcinoma ductal invasivo (tipo B)	Sí





**Figura 1:** Comparación de las líneas celulares con los subtipos de tumores. Las características morfológicas de los subtipos en tumores y líneas celulares concuerdan bien con tumores luminales, que tienen mejor pronóstico y líneas celulares luminales menos agresivas que en los tumores y líneas celulares triple negativas.<sup>20</sup>

animales, determinando el mejor tratamiento para la paciente.<sup>22</sup>

### MODELOS MURINOS DISEÑADOS GENÉTICAMENTE PARA EL ESTUDIO DE CÁNCER DE MAMA (GEMM)

La patogénesis del CM involucra múltiples eventos genéticos, la mayoría de los cambios genéticos en el CM humano caen en las categorías de ganancia o mutaciones de protooncogenes, genes de reparación del ADN y la pérdida o mutación de los genes supresores de tumores.

La mayoría de la ganancia en la función génica en el CM humano involucra a los genes c-myc, y erB-2 o a la banda 11q13; la pérdida de la función involucra a los genes p53, a la familia de los genes BRCA, pérdida de heterogeneidad de genes supresores de tumores, o en la región de la fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN), esta última observada en tumores particularmente agresivos.<sup>24</sup>

En la actualidad existe un gran número de modelos animales para estudiar estas mutaciones en el cáncer de mama:<sup>24,25</sup> los animales transgénicos en los que se induce la expresión en niveles altos de genes específicos, los ratones genoprivos o «knockout» (KO) en los que existe ablación de genes específicos, los «knockin» en

los que se ha sustituido una secuencia génica por otra diferente o modificada. La combinación de modelos «knockout» con modelos transgénicos en los que la expresión de la recombinasa Cre está vinculada al transgén, también ha permitido el estudio de facetas específicas del desarrollo tumoral.

### MODELOS TRANSGÉNICOS DE CÁNCER DE MAMA

Los ratones transgénicos son producidos a través de la microinyección pronuclear de un gen de interés (transgén), por ejemplo, un oncogén bajo el control de varios promotores específicos de la glándula mamaria. Los embriones se colocan en el oviducto de un ratón hembra preñada mediante microcirugía y la progenie posterior se analiza para detectar la presencia del transgén por medio de un análisis de Southern Blot. La mayor complicación de esta técnica de generación de animales transgénicos es no poder determinar el sitio de inserción ni el número de copias del transgén, ya que se producen al azar.<sup>26</sup>

Otro método de introducir el transgén es la recombinación homóloga, esta técnica emplea regiones de homología entre el ADN endógeno (cromosómico) y el exógeno (trans-

gén) para insertar el gen de interés en un área específica del cromosoma. Esta técnica permite predecir el sitio donde terminará insertado el gen exógeno y evita el inconveniente de la inserción al azar como sucede en la inyección de pronúcleos, además de que se utilizan las regiones reguladoras endógenas. Sin embargo, la recombinación génica no permite su empleo directo en embriones, por lo cual debe realizarse en células pluripotenciales: las células madre embrionarias obtenidas de embriones en etapa de blastocisto, una vez seleccionadas las células que incorporaron correctamente el gen de interés, se inyectan en un embrión huésped. Los animales que se obtienen presentan dos tipos de tejido, el propio del huésped y el transgénico proveniente de las células madre embrionarias. Estos animales producirán una progenie con el genotipo normal del huésped y con el genotipo transgénico, pudiéndose generar líneas estables con la modificación genética específica.<sup>27</sup>

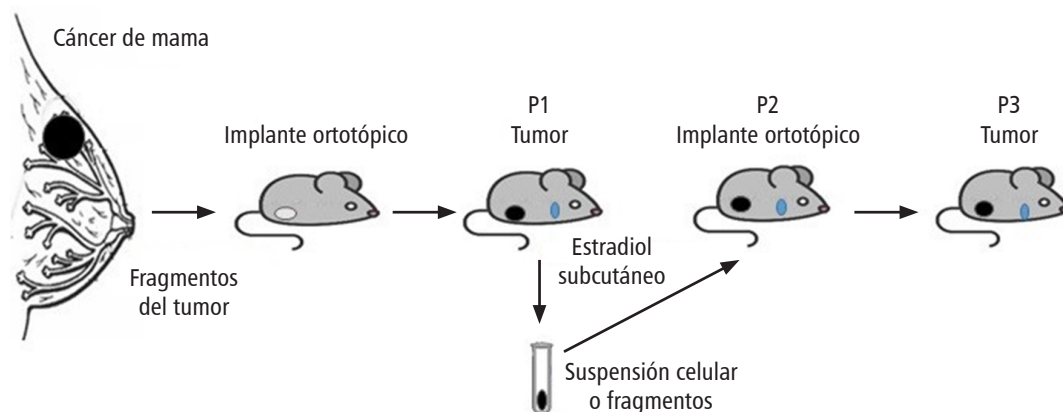
Dentro de los promotores selectivos de la glándula mamaria que se emplean para la expresión de los transgenes en los modelos de ratones transgénicos están: 1) el virus del tumor mamario del ratón (MMTV) de repetición terminal larga (LTR), 2) el promotor del gen de la proteína ácida del suero de leche (WAP). El MMTV-LTR es activo a través del desarrollo mamario y su actividad transcripcional se incrementa durante la gestación, el promotor

de WAP está activo sólo hasta la mitad de la gestación (Tabla 2). Otros promotores menos usados son los de la beta-lactoalbúmina y la metalotioneina.

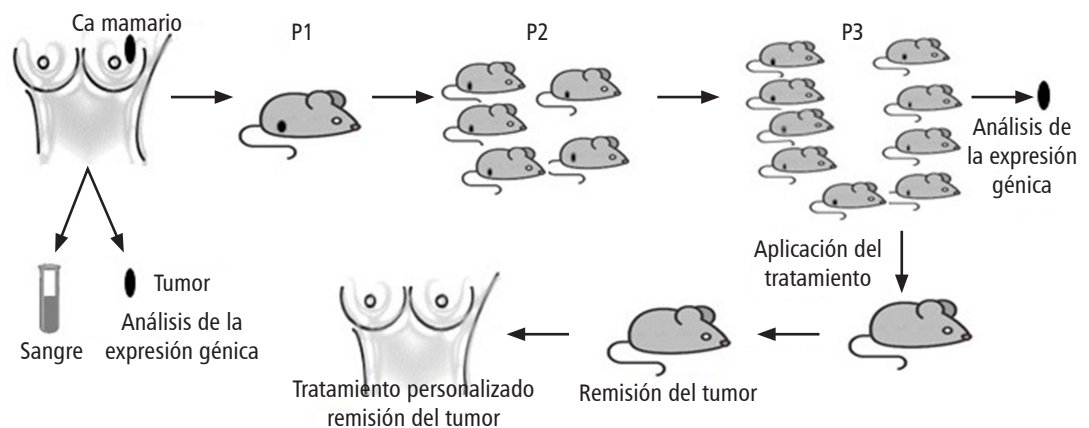
1. El (MMTV LTR es un retrovirus altamente infeccioso en varias cepas de ratones como las cepas BR6, C3H, GR, RIII, e inducen tumores por mutagénesis insercional en el ADN del genoma del ratón, desregulando la expresión de genes adyacentes. El MMTV LTR posee elementos de respuesta para glucocorticoides, andrógenos y progesterona que son regulados durante el ciclo estral en las glándulas mamarias vírgenes. La expresión de genes adyacentes a la LTR está regulada durante el embarazo y alcanza su punto máximo durante la lactancia.<sup>28</sup>

Bajo el control de este promotor se puede controlar la expresión de varios oncogenes como el oncogén ErbB2 que funciona como marcador de pronóstico, especialmente en tumores de pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos. Los ratones transgénicos que expresan el oncogén ErbB2 impulsado por el promotor MMTV LTR, desarrollan adenocarcinomas multifocales a las 30 semanas de edad. Estos adenocarcinomas hacen metástasis a los pulmones.<sup>29-32</sup>

En los ratones transgénicos, la expresión de la oncoproteína T media de polioma



**Figura 2:** Modelo de PDX en ratón. Fragmentos del tumor del paciente son implantados en la grasa de la glándula mamaria inguinal junto con un implante subcutáneo de estrógenos. Cuando el tumor se ha establecido se toman fragmentos, los cuales se pueden conservar en congelación para ser utilizados como *stock*. Éstos se implantan nuevamente de la misma forma para reproducir nuevamente el tumor. Para establecer el tumor se necesitan por lo menos tres pases en los animales.<sup>22</sup>



**Figura 3:** Modelo ideal de terapia personalizada basada en modelos PDX. De los fragmentos extraídos del tumor de la paciente se establece el perfil genético del tumor original para verificar que ese patrón coincida con los tumores generados en los animales, después los tratamientos son probados en los animales, se determina el mejor para la paciente logrando la remisión del cáncer.<sup>22</sup>

transgénico (PyMT), bajo el control del promotor MMTV, induce el desarrollo de adenocarcinomas multifocales y metástasis a pulmones y ganglios linfáticos. Estos ratones transgénicos desarrollan tumores palpables entre cuatro y ocho semanas de edad. De estos ratones, 90% muestra metástasis pulmonar a las 14 semanas de edad.<sup>31</sup>

La ciclina D1 participa en el desarrollo de tumores alveolares de glándulas. En ratones transgénicos MMTV-Cyclin D1 se desarrollan tumores ER-positivo dependiente de estrógenos que se desarrollan a partir de los 22 meses de edad.<sup>33,34</sup>

El protooncogén Wnt-1 se identificó por primera vez en tumores mamarios de ratón. Este oncogén está ausente en la glándula mamaria y no se ha implicado directamente en el cáncer de mama humano. Sin embargo, otros miembros de la familia Wnt se expresan en la mama y se sobreexpresan en el cáncer de mama,<sup>35</sup> donde se relacionan con la sobreexpresión de  $\beta$ -catenina, lo que se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama. De los ratones transgénicos MMTV-Wnt1, 50% desarrollan adenocarcinoma mamario a las 32 semanas de edad y metástasis a los ganglios linfáticos y los pulmones.

El protooncogén c-Myc funciona como un factor de transcripción que activa la

expresión de varios genes necesarios para la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la S. c-Myc se sobreexpresa en 45-70% de los tipos de cáncer de mama humanos y su amplificación se correlaciona con un mal pronóstico del paciente.<sup>36</sup> Los ratones transgénicos MMTV-c-Myc desarrollan una sobreexpresión de c-Cyc en las glándulas mamarias.<sup>37</sup> Estos ratones desarrollan adenocarcinomas mamarios en hembras multíparas con una incidencia de 100%.

2. El promotor del gen WAP es regulado de manera hormonal por prolactina, hidrocortisona, estrógeno e insulina, y activa fuertemente la expresión de genes específicos mamarios durante la mitad del embarazo y lactancia.<sup>38</sup> El oncogén Ras contribuye al cáncer humano. El desarrollo y la expresión del oncogén H-ras impulsado por el promotor WAP provoca inestabilidad genómica, adenocarcinoma y metástasis pulmonar en ratones.<sup>39,40</sup> En los ratones transgénicos los tumores de las glándulas mamarias se desarrollan a las 24 semanas de edad.
3. El promotor C3 (1) dirige la expresión transgénica al epitelio tanto de la mama como de las glándulas prostáticas.<sup>41</sup> A diferencia de los promotores descritos anteriormente, la expresión de este promotor no se ve influenciado por el embarazo y, por lo tanto, algunos de los efectos artificiales del embarazo en modelos transgénicos impul-

sados por MMTV y WAP puede evitarse con este promotor.<sup>41,42</sup> En ratones transgénicos que expresan en transgén del antígeno T grande (Tag) del virus vacuolante del simio (SV40) bajo el control del promotor C3 (1) conduce al desarrollo de adenocarcinomas de glándula mamaria en ratones hembra<sup>43</sup> a las 21 semanas de edad, lo que se observa en 90% de los ratones.

### MODELOS «KNOCKOUT» DE CÁNCER DE MAMA

Los ratones «knockout» en los que se inactiva un gen de interés, son producidos mediante la introducción de un vector que codifica una versión modificada y no funcional del gen en células madre de embrión de ratón. Los modelos «knockout» son adecuados para investigar el papel de los genes supresores de tumores en tipos de cáncer de mama.

Los genes supresores de tumores desempeñan un papel crucial en la regulación y limitación del crecimiento y la proliferación celular. En la actualidad se han descrito varios genes supresores de tumores que participan en diversos procesos como son: la regulación de la progresión del ciclo celular, la inhibición de la señalización del receptor del factor de crecimiento, la promoción de la apoptosis y la regulación de los mecanismos de reparación del ADN. En general, la pérdida o inactivación de ambos alelos de un gen supresor de tumores promueve el desarrollo de tumores.

#### • Modelos «knockout» de BRCA1

BRCA1 (*Breast cancer 1*) es una fosfoproteína nuclear involucrada en el mantenimiento de la estabilidad genómica que actúa como supresor

de tumores. Las mutaciones de BRCA1 están presentes en 50% de las pacientes con cáncer de mama hereditario y en aproximadamente 90% de las pacientes con cáncer de mama y ovario hereditario. Los ratones «knockout» para BRCA1 han ido generando el sistema Cre-loxP, que permite llevar a cabo deleciones, inserciones, translocaciones e inversiones en sitios específicos del ADN. En estos animales se ha observado un aumento en la apoptosis y un desarrollo ductal anormal en las células epiteliales mamarias. Los tumores presentan inestabilidad genómica como aneuploidías similares a las observadas en el cáncer de mama humano.<sup>28</sup>

#### • Modelos p53 transgénicos y «knockout»

El gen supresor de tumores p53 se encuentra mutado en aproximadamente 25% de los tumores de mama.<sup>44,45</sup> Los ratones p53-R172H poseen una sustitución de arginina a histidina en el residuo de aminoácido 172 en el gen p53, el cual se expresa bajo el control transcripcional del promotor WAP.<sup>46</sup> Esta mutación es equivalente a una de las mutaciones en el gen p53 humano. El transgén no afecta el desarrollo normal de la glándula mamaria de ratones; sin embargo, los ratones fueron más susceptibles al desarrollo de tumores mamarios tras la administración del carcinógeno químico dimetilbenz(a)antraceno en comparación con los animales silvestres.

#### • Modelos «knockout» condicionales

En los párrafos anteriores hemos mencionado animales que son transgénicos o «knockout» desde su nacimiento, pero además se cuenta con animales en los que se puede «desactivar» el gen que hasta el momento se habían

Tabla 2: Promotores específicos de la glándula mamaria.

Promotor	Origen	Expresión	Activación
MMTV-LTR	Virus tumoral de glándula mamaria de ratón	Células epiteliales de glándula mamaria	Hormonas esteroideas
WAP	Proteína ácida del suero	Epitelio secretor de la glándula de mama	Hormonas lactogénicas
C3(1)	Proteína de unión a esteroides de próstata de rata	Células epiteliales de la próstata y glándula mamaria	Estrógenos (ductal y alveolar de epitelio mamario)

desarrollado normalmente, y esto se puede llevar a cabo haciendo uso del sistema Cre/loxP. Cre es una enzima recombinasa que actúa en sitios flanqueados por loxP, si ambos sitios loxP se encuentran en la misma dirección, la enzima cataliza la escisión del ADN que se ubica entre ellos. En el animal transgénico se pueden colocar dos sitios loxP flanqueando al gen que se quiere anular y si el promotor que se emplea para controlar la expresión de Cre se activa en un momento concreto, tendremos un «knockout» controlado temporalmente. De forma similar, si el promotor es sensible a la presencia de fármacos tendremos un «knockout» inducible.

El uso de estos animales «knockout» condicionales permitió apoyar la teoría de que la deficiencia de BRCA1 no causa directamente la formación de tumores, sino que desencadena la inestabilidad genética, que con el tiempo resulta en tumorigénesis después de adquirir progresivamente otras alteraciones permisivas, incluida la inactivación de p53 y la activación de oncogenes.<sup>47</sup> Otro ejemplo de la utilidad de estos modelos fue determinar el papel de Pten y ErbB2 en el incremento de la angiogénesis en tumores mamarios multifocales y metastásicos.<sup>48</sup>

Diversos modelos «knockout» condicionales son revisados por Deng CX.<sup>49</sup>

## CONCLUSIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres. La combinación de técnicas avanzadas ha posibilitado el desarrollo de modelos animales, los cuales replican muchas características esenciales de la variedad de enfermedad que se encuentra en cáncer de mama humano, lo que ha permitido una comprensión más profunda de los aspectos fundamentales que median la iniciación, el desarrollo y la progresión de la enfermedad a través del estudio de los mecanismos moleculares subyacentes a la progresión del cáncer de mama y la metástasis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144 (5): 646-674.
- Clarke R. Animal models of breast cancer: their diversity and role in biomedical research. *Breast Cancer Res Treat*. 1996; 39 (1): 1-6.
- Currier N, Solomon SE, Demicco EG, Chang DL, Fargaro M, Ying H et al. Oncogenic signaling pathways activated in DMBA-induced mouse mammary tumors. *Toxicol Pathol*. 2005; 33 (6): 726-737.
- Abba MC, Zhong Y, Lee J, Kil H, Lu Y, Takata Y et al. DMBA induced mouse mammary tumors display high incidence of activating Pik3caH1047 and loss of function Pten mutations. *Oncotarget*. 2016; 7 (39): 64289-64299.
- Lu J, Jiang C, Mitrenga T, Cutter G, Thompson HJ. Pathogenic characterization of 1-methyl-1-nitrosourea-induced mammary carcinomas in the rat. *Carcinogenesis*. 1998; 19 (1): 223.
- Thompson HJ, Adlakha H. Dose-responsive induction of mammary gland carcinomas by the intraperitoneal injection of 1-methyl-1-nitrosourea. *Cancer Res*. 1991; 51 (13): 3411-3415.
- Tsubura A, Lai YC, Miki H, Sasaki T, Uehara N, Yuri T et al. Review: Animal models of N-Methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo*. 2011; 25 (1): 11-22.
- Rehm S. Chemically induced mammary gland adenomyoepitheliomas and myoepithelial carcinomas of mice. Immunohistochemical and ultrastructural features. *Am J Pathol*. 1990; 136 (3): 575-384.
- Kerdelhue B, Forest C, Coumoul X. Dimethyl-Benz(a)anthracene: A mammary carcinogen and a neuroendocrine disruptor. *Biochim Open*. 2016; 3: 49-55.
- Lanari C, Lamb CA, Fabris VT, Helguero LA, Soldati R, Bottino MC et al. The MPA mouse breast cancer model: evidence for a role of progesterone receptors in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16 (2): 333-350.
- Rashid OM, Takabe K. Animal models for exploring the pharmacokinetics of breast cancer therapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11 (2): 221-230.
- Murayama T, Gotoh N. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their application. *Cells*. 2019; 8 (6): 621.
- Walsh NC, Kenney LL, Jangalwe S, Aryee KE, Greiner DL, Brehm MA et al. Humanized mouse models of clinical disease. *Annu Rev Pathol*. 2017; 12: 187-215.
- Osborne CK, Hobbs K, Trent JM. Biological differences among MCF-7 human breast cancer cell lines from different laboratories. *Breast Cancer Res Treat*. 1987; 9 (2): 111-121.
- Bahia H, Ashman JN, Cawkwell L, Lind M, Monson JR, Drew PJ et al. Karyotypic variation between independently cultured strains of the cell line MCF-7 identified by multicolour fluorescence *in situ* hybridization. *Int J Oncol*. 2002; 20 (3): 489-494.
- Burdall SE, Hanby AM, Lansdown MR, Speirs V. Breast cancer cell lines: friend or foe? *Breast Cancer Res*. 2003; 5 (2): 89-95.
- Ding H, Quan H, Yan W, Han J. Silencing of SOX12 by shRNA suppresses migration, invasion and proliferation of breast cancer cells. *Biosci Rep*. 2016; 36 (5): e00389.
- Chavez KJ, Garimella SV, Lipkowitz S. Triple negative breast cancer cell lines: one tool in the search for better

- treatment of triple negative breast cancer. *Breast Dis*. 2010; 32 (1-2): 35-48.
19. Liang Y, Benakanakere I, Besch-Williford C, Hyder RS, Eilersieck MR, Hyder SM. Synthetic progestins induce growth and metastasis of BT-474 human breast cancer xenografts in nude mice. *Menopause*. 2010; 17 (5): 1040-1047.
  20. Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J. Breast cancer cell line classification and its relevance with breast tumor subtyping. *J Cancer*. 2017; 8 (16): 3131-3141.
  21. Dobrolecki LE, Airhart SD, Alferez DG, Aparicio S, Behbod F, Bentires-Alj M et al. Patient-derived xenograft (PDX) models in basic and translational breast cancer research. *Cancer Metastasis Rev*. 2016; 35 (4): 547-573.
  22. Whittle JR, Lewis MT, Lindeman GJ, Visvader JE. Patient-derived xenograft models of breast cancer and their predictive power. *Breast Cancer Res*. 2015; 17: 17.
  23. Garralda E, Paz K, Lopez-Casas PP, Jones S, Katz A, Kann LM et al. Integrated next-generation sequencing and avatar mouse models for personalized cancer treatment. *Clin Cancer Res*. 2014; 20 (9): 2476-2484.
  24. Hutchinson JN, Muller WJ. Transgenic mouse models of human breast cancer. *Oncogene*. 2000; 19 (53): 6130-6137.
  25. Hanahan D, Wagner EF, Palmiter RD. The origins of oncomice: a history of the first transgenic mice genetically engineered to develop cancer. *Genes Dev*. 2007; 21 (18): 2258-2270.
  26. Gama Sosa MA, De Gasperi R, Elder GA. Animal transgenesis: an overview. *Brain Struct Funct*. 2010; 214 (2-3): 91-109.
  27. Borovsky AD. Choosing a mouse model: experimental biology in context--the utility and limitations of mouse models of breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011; 3 (9): a009670.
  28. Menezes ME, Das SK, Emdad L, Windle JJ, Wang XY, Sarkar D et al. Genetically engineered mice as experimental tools to dissect the critical events in breast cancer. *Adv Cancer Res*. 2014; 121: 331-382.
  29. Park JW, Neve RM, Szollosi J, Benz CC. Unraveling the biologic and clinical complexities of HER2. *Clin Breast Cancer*. 2008; 8 (5): 392-401.
  30. Allred DC, Clark GM, Molina R, Tandon AK, Schnitt SJ, Gilchrist KW et al. Overexpression of HER-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of *in situ* to invasive breast cancer. *Hum Pathol*. 1992; 23 (9): 974-979.
  31. Guy CT, Cardiff RD, Muller WJ. Induction of mammary tumors by expression of polyomavirus middle T oncogene: a transgenic mouse model for metastatic disease. *Mol Cell Biol*. 1992; 12 (3): 954-961.
  32. Guy CT, Cardiff RD, Muller WJ. Activated neu induces rapid tumor progression. *J Biol Chem*. 1996; 271 (13): 7673-7678.
  33. Hwang TS, Han HS, Hong YC, Lee HJ, Paik NS. Prognostic value of combined analysis of cyclin D1 and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Pathol Int*. 2003; 53 (2): 74-80.
  34. Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclins and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004; 9 (1): 95-104.
  35. Li Y, Hively WP, Varmus HE. Use of MMTV-Wnt-1 transgenic mice for studying the genetic basis of breast cancer. *Oncogene*. 2000; 19 (8): 1002-1009.
  36. Deming SL, Nass SJ, Dickson RB, Trock BJ. C-myc amplification in breast cancer: a meta-analysis of its occurrence and prognostic relevance. *Br J Cancer*. 2000; 83 (12): 1688-1695.
  37. Stewart TA, Pattengale PK, Leder P. Spontaneous mammary adenocarcinomas in transgenic mice that carry and express MTV/myc fusion genes. *Cell*. 1984; 38 (3): 627-637.
  38. Wen J, Kawamata Y, Tojo H, Tanaka S, Tachi C. Expression of whey acidic protein (WAP) genes in tissues other than the mammary gland in normal and transgenic mice expressing mWAP/hGH fusion gene. *Mol Reprod Dev*. 1995; 41 (4): 399-406.
  39. Ozturk-Winder F, Renner M, Klein D, Muller M, Salmons B, Gunzburg WH. The murine whey acidic protein promoter directs expression to human mammary tumors after retroviral transduction. *Cancer Gene Ther*. 2002; 9 (5): 421-431.
  40. Nielsen LL, Discifani CM, Gurnani M, Tyler RD. Histopathology of salivary and mammary gland tumors in transgenic mice expressing a human Ha-ras oncogene. *Cancer Res*. 1991; 51 (14): 3762-3767.
  41. Green JE, Shibata MA, Yoshidome K, Liu ML, Jorcyk C, Anver MR et al. The C3(1)/SV40 T-antigen transgenic mouse model of mammary cancer: ductal epithelial cell targeting with multistage progression to carcinoma. *Oncogene*. 2000; 19 (8): 1020-1027.
  42. Yoshidome K, Shibata MA, Coudrey C, Korach KS, Green JE. Estrogen promotes mammary tumor development in C3(1)/SV40 large T-antigen transgenic mice: paradoxical loss of estrogen receptoralpha expression during tumor progression. *Cancer Res*. 2000; 60 (24): 6901-6910.
  43. Maroulakou IG, Anver M, Garrett L, Green JE. Prostate and mammary adenocarcinoma in transgenic mice carrying a rat C3(1) simian virus 40 large tumor antigen fusion gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91 (23): 11236-11240.
  44. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010; 2 (1): a001008.
  45. Petitjean A, Achatz MI, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene*. 2007; 26 (15): 2157-2165.
  46. Li B, Murphy KL, Laucirica R, Kittrell F, Medina D, Rosen JM. A transgenic mouse model for mammary carcinogenesis. *Oncogene*. 1998; 16 (8): 997-1007.
  47. Deng CX. Tumorigenesis as a consequence of genetic instability in Brca1 mutant mice. *Mutat Res*. 2001; 477 (1-2): 183-189.
  48. Schade B, Rao T, Dourdin N, Lesurf R, Hallett M, Cardiff RD et al. PTEN deficiency in a luminal ErbB-2 mouse model results in dramatic acceleration of mammary tumorigenesis and metastasis. *J Biol Chem*. 2009; 284 (28): 19018-19026.
  49. Deng CX. Conditional knockout mouse models of cancer. *Cold Spring Harb Protoc*. 2014; (12): 1217-1233.

# Oportunidades de la epigenética como enfoque para el tratamiento del cáncer de mama

*Epigenetics opportunities as an approach to breast cancer treatment. Epi-pharmaceuticals for breast cancer*

Martha Edith Macías Pérez,\* Rolando Alberto Rodríguez-Fonseca,†  
Elvia Mera Jiménez,\* Maricarmen Hernández Rodríguez\*

\* Laboratorio de cultivo celular de la sección de estudios de postgrado e investigación. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.  
† Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas (UIBMZ) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Correspondencia:

**Dra. Martha Edith Macías Pérez**

Laboratorio de cultivo celular de la sección de estudios de Postgrado e Investigación. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Col. Casco de Santo Tomas, 11340, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México. Teléfono: (55) 5729-6000, ext. 62767

## RESUMEN

El cáncer de mama representa 16% de todos los cánceres femeninos en el mundo y la mayoría (69%) de las defunciones por esta causa se registran en los países en desarrollo. De acuerdo con lo reportado por la OMS, a nivel mundial, surgen 1.38 millones de nuevos casos y fallecen 458 mil personas cada año. El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres mexicanas mayores de 20 años de edad. El conocimiento de las ciencias ómicas y de nuevos niveles de organización en la expresión genética, como es el caso de la epigenética, permiten plantear nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con cáncer de mama. En este sentido, el desarrollo de un tratamiento personalizado que permita modular las vías de señalización relacionadas con la supervivencia del tumor resulta prometedor y paralelamente plantea preocupación por los posibles efectos adversos. El propósito de esta revisión es identificar las lecciones aprendidas en el tratamiento epigenético del cáncer de mama, así como los principales tratamientos epigenéticos de uso clínico, los aspectos adversos identificados y las áreas de oportunidad para mejorar el abordaje terapéutico con fármacos epigenéticos.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, epigenética, tratamiento personalizado, fármacos epigenéticos.

## ABSTRACT

*Breast cancer represents 16% of all female cancers in the world, and the majorities (69%) of deaths from this cause are registered in developing countries. According to WHO, each year in the world, 1.38 million new cases appear, and 458 thousand people die. It is the second leading cause of death in Mexican women over 20 years old. The knowledge of omic sciences and new levels of organization in gene expression, such as epigenetics, allow to propose new treatment strategies in breast cancer patients, to generate a personalized treatment specific to the tumor, modulating with a single treatment multiple signaling pathways involved in key processes for tumor survival, although this may be promising, it also raises different views on the adverse effects and drug interactions of epigenetic drugs. The purpose of this review is to identify the lessons learned in the breast cancer epigenetic treatment. The main epigenetic treatments for clinical use, the adverse aspects identified and the opportunity to improve the therapeutic approach with epigenetic drugs.*

**Keywords:** Breast cancer, epigenetics, personalized treatment, epigenetics drugs.



**Citar como:** Macías PME, Rodríguez-Fonseca RA, Mera JE, Hernández RM. Oportunidades de la epigenética como enfoque para el tratamiento del cáncer de mama. Rev Mex Mastol. 2020; 10 (3): 93-97. <https://dx.doi.org/10.35366/99158>

## INTRODUCCIÓN

### Clasificación general del cáncer de mama

El cáncer de mama se ha clasificado a nivel histológico, molecular y por etapas o estadios. Histológicamente existen dos tipos principales: carcinoma invasivo ductal y carcinoma invasivo lobular.<sup>1</sup> A nivel molecular se han reportado tres subtipos de tumor de acuerdo a la expresión de receptor de estrógeno (ERa), receptor de progesterona (PR) y a la amplificación del gen HER2 (*human epidermal growth factor 2*), también llamado ERBB2 o HER2/neu, con los cuales se obtienen las siguientes combinaciones de tumores mamarios: hormono receptor positivo/HER2-, hormono receptor negativo/HER2+ y triple negativo para aquellos tumores que no expresan ninguno de los tres marcadores moleculares.<sup>2-5</sup> La incidencia de cada uno de estos tumores depende de múltiples factores; pero usualmente la mayor incidencia se encuentra en los tumores ERa <PR <HER2+. De igual forma, el pronóstico puede variar de acuerdo a varios factores; no obstante, de mayor a menor pronóstico, en general, podemos encontrar ERa <PR <HER2+, siendo los tumores HER2+ los del pronóstico más bajo, mientras que los tumores triple negativo al desconocerse su fisiopatología molecular hacen más complicado el proceso de elegir los tratamientos más adecuados.<sup>3</sup>

### Selección de la estrategia de tratamiento de acuerdo al subtipo de cáncer de mama

Para el cáncer de mama no metastásico existen dos tipos de tratamiento: sistémico y local. Éste último consiste en la resección quirúrgica del tumor y la resección o reubicación de los ganglios linfáticos axilares, posterior a la resección quirúrgica se prescribe radioterapia. Por otra parte, el tratamiento sistémico se subdivide en tratamiento adyuvante (postoperatorio) y en tratamiento neoadyuvante (preoperatorio); el tratamiento sistémico también puede prescribirse antes y después de la resección quirúrgica.<sup>3</sup>

El esquema terapéutico y la elección de fármacos se hacen con base en los tres marcadores moleculares previamente mencionados y del estadio del cáncer mamario que presenta el paciente. No obstante, los tratamientos pueden modificarse dependiendo de las características específicas del paciente como el estadio anatómico del cáncer en el paciente, la presencia o ausencia de metástasis, comorbilidades, recidiva, curso clínico, entre otros.<sup>5</sup>

### DESARROLLO DE NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER DE MAMA CON BASE EN LA EPIGENÉTICA DEL TUMOR

Los cambios epigenéticos como la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas

**Tabla 1: Epifármacos aprobados por la FDA para estudios clínicos contra cáncer de mama.**

Nombre	Estudio clínico/año	Indicación	Blanco farmacológico
Azacitidina	NCT01349959/2020	Cáncer de mama avanzado (IIIC y IV) triple negativo y hormono refractario	Inhibidor del ADN metiltransferasa (DNMTI), HDAC1 y HDAC3 <sup>13-15</sup>
Entinostat	NCT01010854/2018	Cáncer de mama metastásico primario o localmente avanzado	HDAC1 y 2 <sup>15,16</sup>
Ácido valproico	NCT00126451/2017	Cáncer de mama, colorrectal y de pulmón de células no pequeñas recidivante o refractario	HDAC clase 1 y 2 <sup>15,17</sup>
FEC 100			
MK0683			
Vorinostat	NCT02395627/2020	Cáncer de mama resistente a la terapia hormonal	HDAC1 y 3 <sup>15,18</sup>
Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)			
Tamoxifeno			
Vorinostat			
Pembrolizumab	NCT02708680/2018	Cáncer de mama	HDAC1 y 3 <sup>15</sup>
Entinostat			
Atezolizumab			



y la expresión anormal de los ARN no codificantes se han considerado nuevos biomarcadores en el diagnóstico, terapia y prevención del cáncer de mama.<sup>6</sup> Sin embargo, para lograr mejores resultados es preciso conocer las particularidades del tumor de cada paciente y con ello usar como estrategia de tratamiento un enfoque personalizado; para esto, además de conocer las características fisiopatológicas del tumor, también se requiere conocer información compleja como el fenotipo y el paisaje de expresión genética y epigenética del tejido tumoral. El entendimiento de la complejidad del tumor y, en especial, de su epigenética, es el fundamento para el desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de mama.<sup>7-9</sup>

### **Fármacos epigenéticos de uso clínico para cáncer de mama**

Los primeros fármacos epigenéticos (epifármacos) aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento contra el cáncer son los fármacos para revertir la metilación del ADN. La azacitidina es un inhibidor del ADN metiltransferasa, utilizado para el tratamiento del síndrome preleucémico mielodisplásico (MDS).<sup>10</sup> Por otra parte, los fármacos epigenéticos que actúan como inhibidores de las histonas desacetilasas (HDACi) también han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (mieloma múltiple, linfoma cutáneo de células T, etcétera);<sup>11</sup> no obstante, este tipo de fármacos se administran en combinación con otros agentes terapéuticos a fin de potenciar el efecto terapéutico y de reducir los efectos adversos.<sup>12</sup> Tanto los inhibidores de la metilación del ADN como los HDACi han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de tumores sólidos. La *Tabla 1* enlista algunos de los estudios clínicos aprobados por la FDA en los que se utilizan algunos epifármacos en combinación con la quimioterapia para conseguir potenciar los efectos benéficos en los pacientes, reducir los tumores o aumentar la respuesta inmune de los pacientes ante el cáncer de mama, así como determinar dosis de administración y evaluar los efectos adversos.

La mayoría de los estudios reportados en esta revisión se encuentran en fase II de investigación clínica; así como estos, existe una gran cantidad de epifármacos que continúan en desarrollo y en diferentes fases de investigación clínica y preclínica. Cabe resaltar que, dentro de la información proporcionada por estos estudios, se ha mencionado que los efectos secundarios observados no son mayores, ni más severos o graves que los reportados por los agentes quimioterapéuticos con los que se administraron, lo cual abre la posibilidad de encontrar epifármacos adecuados al tipo de cáncer de cada paciente para favorecer el efecto de los agentes quimioterapéuticos sin agravar el estado del paciente.

### *Azacitidina y entinostat como tratamiento combinado para cáncer de mama avanzado, estudio clínico fase 2*

El tratamiento con azacitidina en líneas celulares de cáncer de mama, colorrectal y ovárico ha mostrado modulación positiva de la señalización del interferón, el procesamiento y la presentación de antígenos y las citocinas/quimiocinas.<sup>13</sup> Las muestras de biopsias de pacientes seleccionadas mostraron una regulación positiva de los genes marcadores informativos de ascendencia (AIM; polimorfismos en un nucleótido que expresa diferencias entre distintas poblaciones que permiten estimar la ascendencia de un individuo) después del tratamiento con terapia epigenética. Estos resultados apuntan a un amplio papel inmunoestimulador de los fármacos desmetilantes del ADN en cáncer de mama, colorrectal y ovárico.<sup>13</sup>

Entinostat, a base de benzamida, inhibe las HDAC-1 y HDAC-3, dando como resultado la inhibición del crecimiento de las células tumorales de varios tipos de cáncer, por lo que la administración de azacitidina junto con entinostat puede destruir más células tumorales.<sup>13,14</sup> En el estudio fase II (NCT01349959) se incluyeron pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) y cáncer de mama hormono resistente (HRBC). La inmunomodulación positiva observada sugiere la posibilidad de que la terapia epigenética pueda sensibilizar a los pacientes con cáncer a la inmunoterapia (*Tabla 1*).<sup>15</sup>

*FEC 100 y ácido valproico como tratamiento para cáncer primario metastásico, estudio clínico fase 2*

En el estudio fase I (NCT01010854) se observó que el ácido valproico en combinación con FEC 100 (combinación de 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida para el tratamiento de cáncer de mama) no produce más efectos adversos que los comúnmente producidos por la quimioterapia, por lo que se consideró que podría ser una combinación que podría aumentar la eficacia de la quimioterapia. Esta combinación se sometió a un estudio fase II en pacientes con tumor mamario, ganglios linfáticos afectados o pacientes cuyo tumor se ha diseminado. Aunque no mostró efectos adversos, tampoco mostró mejora en la eficacia del tratamiento, por lo que se suspendió el avance de los estudios (Tabla 1).<sup>15,16</sup>

*MK0683 vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid [SAHA]) en cáncer de mama, colorrectal y de pulmón de células no pequeñas recidivante o refractario, estudio clínico*

Vorinostat (Zolinza) es un inhibidor de HDAC-1 y HDAC-2 fue sometido a un ensayo multicéntrico de fase II (NCT00126451) en pacientes con cáncer de mama o de pulmón no microcítico medible para evaluar la tasa de respuesta, la seguridad y la tolerabilidad. A dosis tóxicas de 400 o 300 mg se observó anorexia, astenia, náuseas, trombocitopenia, vómitos y pérdida de peso. No se observó DLT (*Doses-Limiting Toxicity*). DLT se define como un evento adverso clínicamente significativo o un valor de laboratorio anormal, evaluado como no relacionado con la progresión de la enfermedad intercurrente o medicamentos concomitantes de acuerdo con el *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE, por sus siglas en inglés) al nivel de 200 mg dos veces al día. Se observó estabilización de la enfermedad en ocho pacientes, pero no hubo respuestas confirmadas. Once pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos. El vorinostat en

un programa oral diario durante 14 días/tres semanas fue tolerable a 200 mg dos veces al día solamente, y no se observaron respuestas en este estudio. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tuvieron una exposición limitada al fármaco que no permitió un análisis de eficacia confiable (Tabla 1).<sup>15-17</sup>

*Tamoxifeno, vorinostat y pembrolizumab en cáncer de mama resistente a la terapia hormonal, estudio clínico fase 2*

Este es el primer estudio clínico (NCT02395627) que analiza la combinación de vorinostat un inhibidor de histonas desacetilasas clases 1 y 2, un antiestrogénico (tamoxifeno) y un inhibidor de proteína programada de muerte celular 1 (PD-1), pembrolizumab en pacientes pre- o postmenopáusicas con ERa+ cáncer de mama avanzado con progresión en múltiples terapias previas. El objetivo de este estudio es demostrar que vorinostat puede aumentar la expresión de PD-1 y PD-L1. La respuesta objetiva fue de 4% y la tasa de beneficio clínico fue de 19%. Se observó agotamiento (o envejecimiento precoz) de células T-CD4+ y depleción de células T reguladoras inducida por el tratamiento en 5/5 pacientes con beneficio clínico, pero sólo en un no respondedor (PD-1+). La infiltración de linfocitos tumorales fue de 0.17%. Sólo dos no respondedores tenían expresión de PD-L1 > 1%. Estos datos demuestran que los pacientes PD-L1 negativo con cáncer de mama ER positivo son quienes tienen más probabilidades de beneficiarse del punto de control inmune y la inhibición de HDAC (Tabla 1).<sup>15,18</sup>

*Entinostat y atezolizumab en cáncer de mama avanzado triple negativo, estudio clínico fase 2*

El propósito de este estudio es determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del entinostat usado en combinación con atezolizumab en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo (aTNBC). El estudio tiene dos fases: una fase de determinación de dosis de etiqueta abierta (fase 1b) seguida de una fase de expansión (fase 2). La fase de expansión evaluará la eficacia y seguridad del entinostat cuando se administra en el RP2D con atezolizumab en pacientes con aTNBC en un entorno

aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los resultados de este estudio no fueron reportados (*Tabla 1*).<sup>15</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1938-1948.
2. Corben AD. Pathology of invasive breast disease. *Surg Clin North Am*. 2013; 93 (2): 363-392.
3. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA*. 2019; 321 (3): 288-300.
4. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer*. 2017; 389 (10087): P2415-2429.
5. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DC, Dowsett M, McShane LM, Allison KH et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31: 3997-4013.
6. Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, Jeronimo C, Berdasco M. The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. *Clinical Epigenetics*. 2019; 11: 174.
7. Ahuja N, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic therapeutics: a new weapon in the war against cancer. *Annu Rev Med*. 2016; 67: 73-89.
8. Lu Y, Chan YT, Tan HY, Li S, Wang N, Feng Y. Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. *Molecular Cancer*. 2020; 19: 79.
9. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer the road to new treatment strategies. *Breast Cancer*. 2017; 389 (10087): P2430-2442.
10. Kaminskas E, Farrell AT, Wang YC. FDA drug approval summary: azacitidine 5-azacytidine, Vidaza for injectable suspension. *Oncologist*. 2005; 10: 176-182.
11. Bates SE. Epigenetic therapies for cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383 (7): 650-663.
12. Mazzone R, Zwergel C, Mai A, Valente S. Epi-drugs in combination with immunotherapy: a new avenue to improve anticancer efficacy. *Clinical Epigenetics*. 2017; 9 (59).
13. Li H, Chiappinelli KB, Guzzetta AA, Easwaran H, Yen RWC, VataPELLI R et al. Immune regulation by low doses of the DNA methyltransferase inhibitor 5-azacitidine in common human epithelial cancers. *Oncotarget*. 2014; 5: 587-598.
14. Bradner JE, West N, Grachan M, Greenberg EF, Haggarty SJ, Warnow T et al. Chemical phylogenetics of histone deacetylases. *Nat Chem Biol*. 2010; 6 (3): 238-243.
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
16. Munster P, Marchion D, Bicaku E, Lacevic M, Kim J, Centeno B et al. Clinical and biological effects of valproic acid as a histone deacetylase inhibitor on tumor and surrogate tissues: phase I/II trial of valproic acid and epirubicin/FEC. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (7): 2488-2496.
17. Vansteenkiste J, Van Cutsem E, Dumez H, Chen C, Ricker JL, Randolph SS et al. Early phase II trial of oral vorinostat in relapsed or refractory breast, colorectal, or non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs*. 2008; 26 (5): 483-488.
18. Terranova-Barberio M, Pawlowska N, Dhawan M, Moasser M, Chien AJ, Melisko ME et al. Exhausted T cell signature predicts immunotherapy response in ER-positive breast cancer. *Nat Commun*. 2020; 11 (1): 3584.

Las instrucciones para los autores se encuentra disponible en  
[www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-instr.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-instr.pdf)





## Semblanza del Dr. Carlos Sánchez Basurto: fundador de la Asociación Mexicana de Mastología

*Semblance of Dr. Carlos Sánchez Basurto: founder of the Mexican Association of Mastology*

Ernesto R Sánchez Forgach\*

\* Cirujano Oncólogo. Ex  
Presidente de la Asociación  
Mexicana de Mastología.  
Consejo Mexicano de  
Oncología. Miembro de la  
Asociación Médica Centro  
Médico ABC. México.

Correspondencia:

**Dr. Ernesto R  
Sánchez Forgach**  
Centro Médico ABC  
Observatorio,  
Torre Central, 2º piso,  
Consultorio 18.  
Sur 136 Núm. 116,  
Col. Las Américas,  
01120, Alcaldía Álvaro  
Obregón, Ciudad de  
México, México.  
**E-mail:**  
mastologica1@gmail.  
com



Carlos Sánchez Basurto nació en la Ciudad de México el 7 de diciembre de 1929, hijo de María Luisa Basurto Ramos y Carlos Sánchez Loaeza, realizó su educación básica, secundaria y preparatoria en diversos colegios maristas, incluyendo el Centro Universitario México.

Estudió la carrera de Médico Cirujano en la Facultad de Medicina de la UNAM, realizó su servicio social en Trincheras, Sonora, y se recibió el 31 de julio de 1954.

Médico del Honorable Cuerpo de Bomberos, llevó a cabo la especialidad de Cirugía General en el Hospital General de México de 1954 a 1957. Ese mismo año se incorporó al Pabellón 13 de Oncología de dicha institución, bajo la tutela de los maestros Horacio Zalce y José Manuel Velasco Arce, donde llegó a ser médico adscrito por oposición. Animado por su amigo, el Dr. José Noriega Limón, realizó una estancia médica en el *MD Anderson Cancer Center* en Houston, Texas, entre 1958 y 1959, bajo la tutela de Murray Copeland.

Después, ingresó a la Unidad de Oncología del IMSS en la calle de Niños Héroe, donde se desempeñó como Jefe de Residentes y posteriormente formó parte de la primera generación de médicos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional en donde, desde su inauguración, ocupó la jefatura de los servicios

de Tumores Mixtos, de Cabeza y Cuello, y de Tumores Mamarios entre 1962 y 1980.

Invitado por Luis Castelazo Ayala, Carlos MacGregor y Javier Soberón Acevedo, fue fundador del Hospital de México (actualmente Ángeles México) y ejerció en esa institución desde 1981 hasta 2003.

En enero de 2004 se cristalizó su sueño de establecer la primera clínica integral en México de enfermedades de la glándula mamaria, el Centro de Estudios Mastológicos conocido como Mastológica Lomas, sitio en el que se realiza el tamizaje, diagnóstico, tratamiento quirúrgico y médico del cáncer de mama.

Posteriormente, abrió Oncológica Lomas, con atención a todos los padecimientos neoplásicos malignos en donde se inició un centro de infusiones y se llevaron a cabo protocolos de investigación.

Por otra parte, fue profesor de las cátedras de «Introducción a la clínica» de la Facultad de Medicina de la UNAM de 1956 a 1958, y de «Patología del Aparato Digestivo» y de «Oncología» en la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional de 1955 a 1985.

También fue profesor titular del pregrado de la cátedra de «Oncología» de la Universidad Anáhuac y adjunto de la misma materia en la Universidad La Salle. Laboró como profesor

**Citar como:** Sánchez FER. Semblanza del Dr. Carlos Sánchez Basurto: fundador de la Asociación Mexicana de Mastología. Rev Mex Mastol. 2020; 10 (3): 98-100. <https://dx.doi.org/10.35366/99159>

asociado del curso universitario de Ginecología del Hospital Ángeles México hasta el año 2020.

Además, asistió y participó como ponente en múltiples cursos nacionales de Oncología, de Cirugía General y Ginecología. Cabe destacar que fue profesor titular de cursos de Mastología y de Oncología Quirúrgica en Colombia, Ecuador y México.

### SOCIEDADES MÉDICAS

Ingresó a la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos en 1959; en 1965 organizó el Congreso Nacional y fue su presidente en 1970; fue miembro activo hasta el 2020.

Ingresó como  *fellow*  del Colegio Americano de Cirujanos en 1985 y fue Presidente del Capítulo Mexicano en 1996. Se incorporó al Colegio Internacional de Cirujanos en 1976, fue Presidente del Capítulo México (1999-2000) y organizó el Congreso Nacional en la ciudad de Puebla, así como el Intercapitular de Norteamérica en Cancún en 1999.

Fue fundador y primer Presidente de la Sociedad y el Colegio Médico del Hospital de México de 1974 a 1976.

Como vicepresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cancerología (FLASCA) realizó los Congresos Integrados de Cancerología en 1975 y fue Secretario de las Jornadas Franco-Mexicanas de Oncología en 1986.

Fue miembro de la Asociación Médica del Hospital ABC desde 1965 y uno de sus decanos hasta el año 2020.

Ingresó a la Academia Mexicana de Cirugía en 1980, de la cual fue Presidente de la Comisión de Convivencias Quirúrgicas en el año 2002 y Académico Emérito hasta el año 2020.

Formó parte del Comité Editorial de la revista «Cirugía y Cirujanos» por varias décadas, así como de las revistas «Mexicana de Mastología», «Oncología mexicana y argentina» y «Ginecología y Obstetricia».

Fue miembro honorario de varias sociedades oncológicas y mastológicas latinoamericanas, acudió a sus congresos y a los de la Sociedad Internacional de Senología (SIS).

De esta forma, dio paso a lo que quizá fue el logro profesional más trascendente de su vida: la fundación de la Asociación Mexicana

de Mastología. Con gran interés en reunir a los profesionales de la medicina que tuvieran nexos con el estudio de la glándula mamaria, convocó a diversos especialistas afines y constituyó la primera Mesa Directiva en 1986 integrada por Carlos Sánchez Basurto, Gerardo Vázquez Fritz, Francisco Tenorio González, Roberto Velasco Almeida y Ernesto Sánchez Forgach.

Fue miembro de la Sociedad Internacional de Senología desde 1980 y su presidente en el bienio 2000-2001. Presidente del undécimo Congreso Mundial de Patología Mamaria, Cancún, México, en 2001.

Presidente del Comité Científico de 2002 a 2008 y Presidente de las Sociedades Internacionales de 2007 a 2009.

Como miembro de la Federación Latinoamericana de Mastología (FLAM) acudió a la mayoría de sus congresos.

Fue miembro fundador y activo del Consenso Mexicano para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama desde su primera reunión en Colima en 1994.

Fue miembro titular de la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia desde 1979.

Fundador de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico en el año 2000.

Ingresó por invitación al *International Society of Surgery* en 2001.

Perteneció a la Comisión Nacional de Consejos de Especialistas y a la Asociación Médica de Facultades y Escuelas de Medicina de 2000 a 2002.

### PUBLICACIONES

Autor y coautor en varios artículos de la especialidad en revistas nacionales e internacionales.

En 1986 editó y publicó «Patología mamaria, primer tratado de la especialidad en México». Siguió los libros «Compendio de patología mamaria», «*International Senology*», «Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria» y más recientemente el libro «Cáncer de mama: actualidades y controversias».

### CERTIFICACIONES Y RECONOCIMIENTOS

Miembro del Consejo Mexicano de Cirugía General entre 1976 y 2004.

Recibió medalla al mérito en Mastología «Dr. José Manuel Velasco Arce» en 1990.

Consejero fundador del Consejo Nacional de Oncología desde 1996.

Médico distinguido por el gobierno del Distrito Federal en el año 2010.

Diploma de honor «*Leader in Senology*» de la SIS en el año 2010.

Académico emérito de la Academia Mexicana de Cirugía en 2011.

En 2014 se constituye el Comité de Ética «Carlos Sánchez Basurto».

Maestro de Mastología por la Federación Latinoamericana de Mastología en 2017.

Distinción al mejor oncólogo en la reunión *Best of ASCO* del año 2018.

Reconocimiento por su trayectoria por la Sociedad Mexicana de Oncología en noviembre de 2018.

Tuvimos el gusto de develar en su presencia el busto que se le dedicó por parte de

la Asociación Mexicana de Mastología en el Congreso Nacional realizado en Xalapa, con motivo de su onomástico en noviembre de 2019.

Tuvo tres hermanas: Alicia, Martha y María Elena.

Conoció a Mari Carmen Forgach Marcor en junio de 1959. Contrajeron nupcias el 12 de diciembre de ese mismo año y tuvieron dos hijos: Carlos y Ernesto Sánchez Forgach.

## FINAL

Mi padre emprendió el viaje hacia la eternidad el 4 de julio de 2020.

Fue el mejor maestro y amigo.

Honor a quien honor merece. Una vida llena de trabajo, enseñanza, ética y amor a su carrera como pocos lo han demostrado en su dedicación y desempeño a través de muchas décadas.



