



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Bases genómicas del cáncer.
Hacia una medicina personalizada
del cáncer de mama**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DE LA ACADÉMICA ELECTA

ILMA. SRA. DRA.

D^a. Ana Lluch Hernández

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

Leídos el 1 de abril de 2014

VALENCIA



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Bases genómicas del cáncer.
Hacia una medicina personalizada
del cáncer de mama**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DE LA ACADÉMICA ELECTA

ILMA. SRA. DRA.

D^a. Ana Lluch Hernández

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

Leídos el 1 de abril de 2014

VALENCIA

Sumario

Discurso de recepción de la académica electa, Ilma. Sra. Dra. D^a. Ana Lluch Hernández. *Bases genómicas del cáncer. Hacia una medicina personalizada del cáncer de mama* 7

Agradecimientos 9

1. Introducción 17

2. Impacto del cáncer en nuestra sociedad 21

 2.1. Incidencia y mortalidad por cáncer 21

 2.2. Incidencia y mortalidad específica por cáncer de mama 22

3. Bases moleculares del cáncer 24

 3.1. La transformación maligna 24

 3.1.1. Proliferación celular autónoma 26

 3.1.2. Insensibilidad a señales 28

 3.1.3. Evasión de apoptosis 29

 3.1.4. Inducción de angiogénesis 30

 3.1.5. Capacidad de división indefinida 32

 3.1.6. Capacidad de invasión y metástasis 34

 3.1.7. Capacidad de modificar el metabolismo energético ... 36

 3.1.8. Evasión de los mecanismos inmunes 36

4. Perfiles de expresión génica y clasificación molecular del cáncer de mama 37

5. Selección de tratamientos dirigidos en base a la composición genética del tumor 47

 5.1. Ensayos clínicos y papel de los biomarcadores 47

 5.1.1. Biomarcadores farmacodinámicos 48

 5.1.2. Biomarcadores farmacogenómicos 50

 5.1.3. Biomarcadores predictivos de respuesta 51

 5.1.4. Biomarcadores de medida de eficacia o subrogados .. 53

 5.2. Rutas de señalización y dianas terapéuticas para personalizar el tratamiento 54

 5.2.1. Modulación de la señalización de RE 55

 5.2.2. Apuntando a la vía de señalización de HER 57

 5.2.3. Vía señalización de los inhibidores PI3K-AKT-mTOR 61

 5.2.4. VEGF como diana terapéutica 64

6. Desafío de las terapias personalizadas	68
7. Conclusiones	71
8. Referencias bibliográficas	75
Discurso de contestación del académico numerario Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Llombart Bosch	91

**Bases genómicas del cáncer.
Hacia una medicina personalizada
del cáncer de mama**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DE LA ACADÉMICA ELECTA

ILMA. SRA. DRA.

D^a. Ana Lluch Hernández

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMOS. E ILMOS SRS. ACADÉMICOS,
EXCMAS. E ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,
SEÑORAS Y SEÑORES,

QUIERO INICIAR MI DISCURSO expresando mi más sincera gratitud a esta Real Academia por el honor que me hace al integrarme entre sus miembros. Para mi, es al mismo tiempo un reto y una gran responsabilidad, pertenecer a esta casi bicentenaria Institución, a la que han pertenecido y pertenecen ilustres e insignes figuras de la medicina y de ramas afines. Cuando pienso en todo ello, me siento abrumada y comprendo que mis méritos son escasos para tan alto honor, distinción y privilegio.

El sillón al que voy a acceder es el que pertenece a la especialidad de Oncología, que fue ocupado desde su creación por el profesor Javier García-Conde Bru, actualmente vinculado a la RAMCV en su condición de Académico Honorífico.

Es mi deseo comenzar expresando mi agradecimiento a los Señores Académicos que me han presentado, apadrinándome para ocupar un lugar en esta Real Academia, los profesores: Rafael Carmena, magnífico endocrinólogo, cuyo prestigio científico nacional e internacional es bien conocido, y que siempre me estimuló y me animó para que avanzara en mi profesionalización. Ha sido un gran maestro a quien seguir e imitar.

Al profesor Fernando Bonilla, gran maestro en ginecología, y al que debo reconocer y agradecer la gran confianza que siempre puso en mis capacidades, confianza que me ha servido para afianzarme y alentarme en el trascurso de mi carrera profesional.

A la profesora Carmen Leal, gran profesional de la psiquiatría, maestra y compañera a la vez a la que me une un especial cariño y agradecimiento. A ella debo el estímulo permanente para alcanzar nuevas cotas, no sólo como profesional, sino también como persona y mujer, reivindicando con ello la visibilidad de género. A los tres quiero además agradecer el gran trabajo desarrollado a lo largo de su dilatada carrera profesional dedicada a la asistencia, docencia e investigación desarrollada en nuestro querido Hospital Clínico de Valencia.

Este agradecimiento lo hago extensivo a todos los Señores Académicos de esta corporación por su recibimiento y unánime apoyo, siendo de justicia significar y subrayar la calurosa y magnífica acogida que me han dispensado y a los que espero no defraudar.

A todos quiero trasladar mi indudable compromiso de servicio, y la seguridad de que pondré todo mi esfuerzo en cuantas tareas la Academia me encomiende o me corresponda desarrollar.

Además, en esta introducción no puedo dejar de hacer explícito mi agradecimiento al Presidente de la Real Academia, Excmo. Sr. D. Antonio Llombart, de indiscutible prestigio internacional, de quien fui en primer lugar, discípula suya, y al que guardo desde entonces un enorme respeto por la extensión y la profundidad de sus conocimientos, por su refinada cultura profesional, y por su gran distinción intelectual. Tengo que agradecerle la ayuda y comprensión que me ha prestado desde la presidencia de la Real Academia y su gran generosidad al estimular y apoyar mi entrada a ella. Debo además agradecerle el que haya accedido a contestar mi discurso de entrada en esta prestigiosa Institución. Sirva esta ocasión para reiterarle públicamente la mejor expresión de mis sentimientos de respeto y amistad, junto a mi agradecimiento por su apoyo a lo largo de mi vida profesional, pues mi relación con el profesor Llombart siempre ha sido altamente gratificante y estimulante para mí.

Quiero aprovechar este acto para recordar de una manera muy especial a dos personas clave en mi formación: el Profesor Javier García-Conde Brú y el Profesor Gabriel Hortobagyi.

Del Prof. García-Conde he aprendido su fe y constancia en el trabajo, su gran rigor científico, y su permanente estímulo para la investigación. Su preocupación constante por mejorar la asistencia a los enfermos oncológicos, fue el objetivo central a la hora de diseñar y gestionar el Servicio de Hemato-Oncología, marcando con ello la estructura, contenido y estilo vigente del funcionamiento de este Servicio en nuestro Hospital.

Su compromiso con la Universidad y con el Hospital Clínico fue, sin duda, la mejor manera de definir a un hombre de progreso, que en su día contribuyó de manera decidida al desarrollo de la especialidad de la Oncología Médica en nuestro país.

A él le debo sus múltiples enseñanzas y el haberme dejado el campo abierto, sin límites, para que pudiera crecer y expansionarme en el terreno profesional, sin poner límites a ninguna de mis inquietudes y proyectos.

Del Profesor Hortobagyi debo decir que es para mí, la figura más destacada en el campo del cáncer de mama a nivel mundial, contribuyendo decididamente en el desarrollo de la investigación y en el del tratamiento de esta patología.

Mi estancia en el MD Anderson de Houston en el Departamento de Cáncer de Mama que él dirigía, fue clave para mi formación y mi posterior dedicación a esta patología, tanto en la vertiente asistencial como investigadora. Asimismo sus enseñanzas continuas han sido para mí fundamentales para mantenerme en constante espíritu de adquisición de conocimientos y superación en mi quehacer diario en la clínica con mis pacientes. No sólo me transmitió las ansias de saber como profesional, sino un modelo a seguir en mi dedicación a las pacientes con cáncer de mama.

Mi andadura profesional se ha desarrollado en tres ámbitos muy vinculados entre sí, la docencia, la investigación clínica y traslacional y la asistencia. En todos estos ámbitos mi trabajo se ha desarrollado contando con la colaboración de grandes profesionales con

un espíritu de trabajo en equipo, única manera de avanzar en cualquier campo de nuestra sociedad.

Quiero pues agradecer al equipo de profesores de nuestra Facultad de Medicina con los que he compartido y comparto mi actividad docente, compañeros todos con los que me une una magnífica relación afectiva y de estrecha colaboración.

En el ámbito de la investigación mi enorme gratitud a la Dra. Eroles, Dra. Ribas y Dr. Climent, y tantos otros, que han contribuido decisivamente al desarrollo de unos laboratorios de investigación clínica-traslacional, que hoy son claves en nuestro desarrollo como especialidad.

Quisiera mostrar mi más profundo agradecimiento a todos los miembros del Servicio de Oncología Médica y Hematología del Hospital Clínico, ya que su excepcional trabajo ha permitido que hoy podamos disponer de unas Unidades de Oncología y Hematología con gran reconocimiento dentro y fuera de nuestro país.

De manera especial mi agradecimiento a los profesores Andrés Cervantes y Carlos Solano, grandes profesionales de la oncología y la hematología respectivamente, incondicionales e imprescindibles colaboradores con los que he compartido trabajo y proyectos, y cómo no, también dificultades y problemas en el Servicio que entre todos hemos ido afrontando y con los que me une una gran estima y respeto. Sin un riguroso y exigente trabajo de equipo, no hubiera sido posible haber llegado al nivel en que hoy se encuentra nuestro Servicio. Pero por encima de todo, quiero insistir en el gran sentido de la amistad y la mutua confianza que nos une. Y si hablo de amistad, me resulta imprescindible mencionar a las Dras. Benet y Marugán que compartieron conmigo la creación y el desarrollo de este Servicio.

Quiero recordar y agradecer igualmente al resto de los compañeros y compañeras del Servicio, a los que lamentablemente no puedo citar personalmente como sería mi deseo, porque entre todos formamos un gran equipo, que trabaja día a día para que nuestro

Servicio y nuestro hospital estén al más alto nivel en el tratamiento oncológico y hematológico de nuestros pacientes. Los méritos que haya podido alcanzar los debo y quiero compartir con todas las personas del Servicio: facultativos, biólogos, enfermería, personal técnico, personal auxiliar, administrativos y tantos otros, con los que he desarrollado y compartido mi vida profesional durante más de treinta años.

Es obligado decir que nada del trabajo realizado hubiera sido posible si no hubiéramos contado en todo momento con la ayuda de los responsables hospitalarios de la Gerencia y Dirección del Hospital Clínico. Quisiera recordar en primer lugar al Dr. Manuel Montánchez que ocupó el cargo de Director-Gerente durante más de quince años y al que recuerdo con gran cariño y gratitud por el enorme apoyo que siempre recibimos en nuestro Servicio de su mano, y porque confió en mí para que asumiera la Jefatura del Servicio hace ya más de ocho años. Su confianza y permanente atención, así como su actitud facilitadora, fueron claves en la historia y evolución del Servicio de Hemato-Oncología de nuestro Hospital.

Asimismo quiero agradecer al Dr. Luis Martí, que con su carácter, su trabajo, su visión moderna de la gestión y su compromiso, han cambiado de manera positiva la filosofía del Hospital Clínico. Junto a él, la Doctora Amparo Rufino y al resto del equipo de la actual dirección de este Hospital, por el apoyo actual que nos brindan y por seguir confiando en mí persona y en el resto de profesionales vinculados al Servicio.

Agradecer al profesor Carlos Camps y a los doctores Joaquín Montalar, Vicente Guillem, Antonio Llombart y Daniel Almenar, actuales jefes de servicio de Oncología de los hospitales de nuestra ciudad, con los que tengo una estrecha relación profesional, por la gran colaboración sin reservas entre todos, lo que favorece el desarrollo y avance en el tratamiento del cáncer en nuestra Comunidad.

Muchos otros grandes expertos en oncología de nuestro entorno merecen ser citados por sus innumerables méritos y prestigio, cosa impo-

sible por un problema de tiempo, pero espero sepan perdonarme, pues es del todo imposible nombrarlos a todos en este discurso.

Pero es también mi deber y mi satisfacción mencionar en este acto a grandes profesionales de otras especialidades de la medicina, con los que trabajamos en nuestro hospital en estrecha y fructífera relación, para intentar llegar a la excelencia en la atención a nuestras pacientes con patología mamaria.

Un recuerdo emocionado y agradecido para el Doctor Ángel Martínez Agulló, gran cirujano, reconocido dentro y fuera de nuestro Hospital, excelente persona y mejor amigo que, junto con los doctores Caballero, Millet y Calvete, dirigen la cirugía oncológica de mama en el H.C.U.V. Tienen un merecido reconocimiento y un prestigio que nos enorgullece como colegas suyos y como amigos.

Agradecimiento al Doctor Tejerina (Académico de la RAMCV), excelente cirujano plástico que se dedica con absoluto entusiasmo y maravillosa técnica a la reconstrucción mamaria de nuestras pacientes. Con su minucioso trabajo, consigue recuperar la autoestima de las mujeres mastectomizadas, elemento clave para mejor superar el trauma que supone la eliminación de la mama.

Agradecimiento al Doctor Octavio Burgués, riguroso e insustituible patólogo de mama. A los doctores Ana Julve y Soler, radiólogos, a las Dras. Algas y Jordá de Oncología Radioterápica y a tantos otros facultativos imprescindibles en el tratamiento integral del cáncer de mama, como son las Dras. Bermejo, Pons, Martín y el Dr. Fidalgo.

Gracias a todos, porque entre todos y todas hacemos posible recuperar una parte importante del bienestar perdido de nuestras pacientes, como consecuencia de la enfermedad.

Por último quiero reconocer públicamente que toda mi trayectoria vital y profesional no hubiera sido posible sin un apoyo fundamental e incondicional, de mi familia y mis amigos. Con su estímulo, apoyo y estima hicieron posible la continuidad de mi tra-

bajo con la máxima ilusión y constancia a lo largo de mi vida personal y profesional.

Y he dejado intencionadamente para el final de mis agradecimientos a nuestras queridas pacientes.

Lo he dicho en múltiples ocasiones, pero lo quiero repetir en este importante acto, que para mi han sido y son el centro y verdadero motivo final de mi dedicación al cáncer de mama.

En mis largos años dedicados a esta patología he aprendido de ellas lo que significa la asunción de un cambio drástico e imprevisto en sus vidas. He vivido junto a ellas su enorme preocupación por el sufrimiento que pudieran ocasionar en su entorno familiar, preocupación muy superior a la repercusión del propio mal en ellas mismas.

He aprendido de su fortaleza para afrontar la enfermedad y de su gran capacidad de entrega para crear redes de solidaridad entre ellas, instrumentos básicos para visibilizar esta patología ante la sociedad, al tiempo que rebajar el grado de estigma que esta enfermedad producía, hasta hace bien pocos años.

Mi mayor admiración, respeto, cariño y profunda gratitud a todas ellas. Me han enseñado a vivir la vida, llenándola de un enorme sentido y plenitud.

Y ahora, paso a dar lectura ante ustedes del Discurso de Recepción como Académica. Mi discurso va a tratar sobre los avances producidos en la investigación de los tratamientos del cáncer de mama, dirigidos hacia una terapia personalizada de esta patología. Tema de indudable importancia en investigación traslacional aplicada a la clínica.

Bases genómicas del cáncer. Hacia una medicina personalizada del cáncer de mama

1. INTRODUCCIÓN

“Deseamos sugerir una estructura...”

Son cuatro simples palabras. Cuatro palabras que han servido de introducción a un periodo tan brillante como excitante para la medicina en el que hemos asistido a descubrimientos de enorme relevancia. Estas simples cuatro palabras han iniciado, cual pistoletazo de salida del juez de pista, una intensa y ardua, pero a la vez espectacular, carrera hacia la consecución de nuevos conocimientos en múltiples enfermedades, como el cáncer.

Estas simples cuatro palabras, que esconden una modestia y una humildad admirables, fueron publicadas en 1953, en la revista *Nature* por los investigadores James Watson y Francis Crick quienes con esta frase introductoria, “Deseamos sugerir una estructura...”, dieron comienzo a una brillante exposición sobre la estructura de doble hélice del ADN.

Gracias a este “deseo de sugerir...”, o lo que es lo mismo, gracias a la inquietud de Watson y Crick hoy, atesoramos un mayor conocimiento científico y somos un poco más sabios.

Muchos otros han seguido la estela de estos dos investigadores, aportando a cada paso nuevos “deseos de sugerir” y con estos pequeños granos de arena se ha ido construyendo una montaña.

Es por ello que cuando volvemos la vista atrás, nos invade un sentimiento de vértigo al evidenciar lo largo del camino recorrido y los enormes avances que se han llevado a cabo. Esto es especialmente impresionante cuando fijamos nuestra atención en la Oncología.

El cáncer es una enfermedad genética. Así pues, el “deseo de sugerir” de Watson y Crick ha sido el punto de partida para alcanzar, tras un largo viaje, el conocimiento profundo del genoma humano. La secuenciación completa del genoma humano, ha supuesto un verdadero hito en la investigación en cáncer. Ha permitido un intenso conocimiento de los mecanismos genéticos que subyacen en el origen y desarrollo de los tumores. Pero además los constantes e inagotables avances en materia genética han permitido introducir nuevas herramientas en la investigación oncológica. Por enumerar sólo algunas, entre estas herramientas que podemos emplear hoy en nuestra asistencia o en las investigaciones en cáncer, se encuentran los nuevos tests de diagnóstico genético, la caracterización molecular de las alteraciones cromosómicas asociadas al cáncer hereditario, la redefinición de las enfermedades en función de subtipos genómicos y el hallazgo de nuevos marcadores biológicos.

Pero además, y paralelamente a los avances en materia genómica, el conocimiento directo o indirecto generado a partir de la definición de la estructura del ADN nos ha conducido a la introducción de nuevos tratamientos en el manejo de esta enfermedad. Al igual que ocurre con la genómica, la vertiente farmacológica ha experimentado cambios intensos en periodos relativamente cortos. Nuestro arsenal terapéutico ha crecido de forma exponencial en tan sólo 20 años. Pero no sólo ha crecido en cantidad, también en calidad. Con la irrupción de los biomarcadores predictivos de respuesta hemos pasado del uso de fármacos citostáticos, que inducen parada de ciclo celular o apoptosis con escasa especificidad por la célula tumoral, a la introducción paulatina de terapias dirigidas contra una diana concreta. Esta terapia dirigida contra un marcador o diana es la base de la medicina personalizada o de las terapias diana. Se ha cumplido pues el sueño de Paul Ehrlich. Este médico y bacteriólogo alemán soñaba, a principios del siglo XX, con aislar una “bala mágica”, es decir un tratamiento altamente específico que atacara a las bacterias como una “bala” pero minimizando el impacto sobre las células sanas. Curiosamente para referirse a estos compuestos utilizó el término de quimioterapia y no de antibiótico. Este sueño “mági-

co” es hoy una realidad en Oncología, al menos en algunos tipos de tumores. La terapia dirigida ha pasado de ser una previsión o una declaración de intenciones a convertirse en una estrategia cotidiana de la que se benefician miles de pacientes en todo el mundo.

Todos estos avances han ido implantándose en nuestra rutina diaria, pero debemos de reconocer que el esfuerzo invertido ha sido ingente. “El progreso no es ni fácil ni rápido”. Este pensamiento, pronunciado en voz alta por Marie Curie, no es más que la constatación del enorme valor que tiene todo el conocimiento del que hoy disfrutamos. Es un reflejo de que el avance en Medicina esta lleno de obstáculos y dificultades. De ello, debía de ser consciente Marie Curie, mujer, galardonada con el premio Nobel no una sino dos veces, que es en parte responsable de los avances terapéuticos y diagnósticos aplicados ampliamente en el manejo del cáncer. Sus descubrimientos sobre el radio y sus propiedades radioactivas han sido la base de la actual radioterapia. Marie Curie, finalmente fallecería de una enfermedad hematológica consecuencia de la exposición prolongada a la radiactividad, por lo que se puede decir, que dio la vida por la investigación y el progreso. Hoy día, las técnicas de radioterapia desarrolladas a partir de sus descubrimientos, compiten o complementan a las nuevas técnicas quirúrgicas de un tratamiento loco-regional óptimo en los pacientes con cáncer.

Finalmente, además de los avances genéticos, terapéuticos farmacológicos, y de radioterapia y cirugía, cabe destacar el relevante papel de las nuevas técnicas diagnósticas. Extenso es el camino recorrido desde hace poco más de un siglo cuando Wilhelm Roentgen, un físico alemán, descubrió unas curiosas radiaciones electromagnéticas capaces de atravesar un cuerpo y reproducir las imágenes del interior de ese cuerpo sobre una película fotográfica. El comité del Nobel no dudó en concederle el premio “en reconocimiento de los extraordinarios servicios que ha brindado por el descubrimiento de los notables rayos que llevan su nombre”. Pero Roentgen, en un ejemplo de integridad y humildad, renunció por motivos éticos tanto al premio económico como a la patente sobre los rayos, e incluso renunció a que los rayos llevaran su nombre. Es por esto que hoy conocemos en todo

el mundo a estas maravillosas radiaciones electromagnéticas como Rayos X. Sólo los alemanes, se resistieron a sus deseos, y hoy día aquel país es el único que continúa denominándolos *RoentgenStrahlen* (rayos Roentgen). Desde entonces hasta hoy, las constantes modificaciones y descubrimientos han permitido a los médicos el acceso a herramientas diagnósticas cada vez más potentes y eficaces. Desde la TAC, a la PET-TAC, pasando por la resonancia o la gammagrafía, las nuevas técnicas nos permiten mayor fiabilidad y precisión para saber qué les pasa a nuestros pacientes.

Tal es esa precisión y fiabilidad, que hemos dado un paso más y ya no sólo diagnosticamos el cáncer en individuos sintomáticos, ahora también somos capaces de hacerlo en personas asintomáticas. Así nacerían en los años 90, los programas de cribado poblacional como el programa de *screening* mamográfico. Nuestra capacidad es tal gracias a las tecnologías diagnósticas, que podemos saber cuando un paciente está enfermo antes de que el propio paciente lo note. Así no sólo tratamos mejor, sino que lo hacemos antes.

Pero dentro de la esfera diagnóstica no se pueden pasar por alto, los relevantes cambios experimentados en el estudio histopatológico de los tumores. El enunciado de la “teoría celular” por el también alemán Rudolf Virchow, a finales del siglo XIX, supuso un verdadero hito y sigue vigente aún en nuestros días. Según esta teoría la enfermedad no se origina de un órgano sino que surge de una célula de forma primaria. Con esta sencilla observación, Virchow, sentenció el origen de los tumores y el establecimiento de las metástasis. “*Omni cellulla ex cellulla*”, toda célula proviene de otra célula, es un principio básico, acuñado por Virchow, que rige aún hoy y que supone el establecimiento de las bases de la Anatomía Patológica. Grandes avances ha experimentado esta especialidad, desde los tiempos de Virchow. Hoy día no se concibe una estrategia terapéutica sin un adecuado diagnóstico histopatológico, y la Anatomía Patológica ha roto ya sus límites pasando lenta pero progresivamente de ser una especialidad diagnóstica a tener importantes implicaciones en la identificación de dianas terapéuticas, entrando a formar parte de la estrategia terapéutica.

Son innumerables los ejemplos, de otros muchas personas, investigadores, médicos, cirujanos, radiólogos o farmacéuticos que han aportado su “deseo de sugerir” nuevas estructuras, como hicieron Watson y Crick. Gracias a ellos y gracias a su tesón e inquietud hemos asistido a una época vibrante en Medicina en general y en la Oncología en particular. Todos hemos aportado ese pequeño grano que hace la playa, o esa gota de agua que llena el mar, y gracias a eso, hoy esta disertación ha tenido que ser resumida. Ha tenido que ser resumida porque afortunadamente no se ha podido dar cabida a todo el conocimiento generado en torno a esa enfermedad contra la que estamos en lucha constante: el cáncer.

2. IMPACTO DEL CÁNCER EN NUESTRA SOCIEDAD

2.1. Incidencia y mortalidad por cáncer

El cáncer es actualmente uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia, letalidad, el sufrimiento humano que provoca, los recursos sanitarios implicados en su asistencia y los numerosos interrogantes existentes sobre su etiología.

Casi 10 millones de personas mueren de cáncer cada año en el mundo; una de cada tres mujeres y uno de cada dos hombres serán diagnosticados de cáncer a lo largo de su vida y en países occidentales el cáncer ya ha superado a la enfermedad cardiovascular como causa más frecuente de muerte. Entre las edades de 45 a 65 años el cáncer es responsable de más muertes que las enfermedades cardiovasculares ó los accidentes de tráfico juntos. Mientras que en las últimas 3 décadas la mortalidad cardiovascular ha disminuido en un 60%, la mortalidad por cáncer ha permanecido estable.

A lo largo del siglo XX se ha observado en casi todos los países un evidente aumento en la incidencia del cáncer, en gran parte debido a la mayor longevidad de la población, ya que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición del cáncer. Es evidente que el patrón de morbilidad y mortalidad de las sociedades occidentales ha cambiado; contribuyen a ello en gran medida el mejor control de las infecciones y de los problemas derivados de la malnutrición. Por otro lado, las nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico del cáncer y el mejor acceso a la atención sanitaria están facilitando el diagnóstico de tumores que, en otros momentos, habrían permanecido largo tiempo ocultos y posiblemente nunca hubieran podido ser diagnosticados.

Sin embargo, el incremento de la incidencia no hay que vincularlo únicamente a cambios en la estructura de edad de la población, a las nuevas tecnologías o a los programas de cribado, sino a la influencia de otros factores. La asociación del cáncer con factores ambientales está ampliamente aceptada, entendiéndose como tales desde los que afectan globalmente a poblaciones, como la contaminación atmosférica y los carcinógenos ocupacionales, además de factores relacionados con los hábitos de vida como el consumo de tabaco, alcohol, el tipo de dieta o la actividad física.

2.2. Incidencia y mortalidad específica por cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor maligno más prevalente en el mundo y representa el 23% de todos los cánceres en mujeres. En el año 2010 se diagnosticaron aproximadamente 1.380.000 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo. En la actualidad es el tumor más frecuente en la población femenina tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En Europa, el cáncer de mama es también el más prevalente con 464.000 nuevos casos en 2012 y también es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres con 131.000 fallecimientos en 2012. Hoy por hoy, continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina, aunque España presenta la tasa de mortalidad más baja de la Unión Europea.

La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 6% se diagnostica en mujeres menores de 35 años. En Europa, el pronóstico de estas pacientes es relativamente bueno, con una supervivencia a 5 años del 77%.

Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres.

En España, la incidencia de cáncer de mama ha ido aumentando hasta el 2003, con un ligero descenso a partir de esa fecha. Se estima que más de 26.000 mujeres han sido diagnosticadas de cáncer de mama en España durante el año 2012. Lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. No obstante, no disponemos de un sistema Nacional de registro de tumores para conocer las cifras exactas.

En las mujeres, el cáncer como causa de muerte se sitúa en segundo lugar por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la mortalidad atribuida a tumores malignos en la mujer muestra una tasa truncada ajustada para los grupos de edad de 35 a 64 años, muy superior al de las enfermedades cardiovasculares, constituyéndose como una importante causa de pérdida de años potenciales de vida en las españolas. En España, aproximadamente 6.200 mujeres murieron por esta enfermedad en 2012.

En la Comunidad Valenciana, la tasa de incidencia estimada de cáncer de mama femenino en el año 2003 es de 83,88 casos por cada 100.000 mujeres, siendo en frecuencia el primer tumor maligno para las mujeres. La tasa de incidencia estimada ajustada por población europea es 71,37 casos por cada 100.000 mujeres, situándose en niveles parecidos a los países de nuestro entorno.

Durante el año 2004, de las 3.600 muertes de mujeres debidas a tumores malignos en la Comunidad Valenciana, se produjeron 601 muertes por tumores de mama, con unas tasas de mortalidad ajustadas a población europea de 19,4 muertes por 100.000 mujeres. El

cáncer de mama, ocasionó 16,7 por cada cien muertes, ocupando el primer lugar de la mortalidad por tumores en las mujeres.

En resumen, el cáncer de mama continúa siendo en la última década, la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en nuestro entorno.

Teniendo en cuenta estos datos, es evidente que el cáncer de mama es un problema con un impacto considerable a nivel poblacional. Constituye por tanto un problema sanitario de primer orden. Estas cifras demuestran que el cáncer en general y en concreto el cáncer de mama debe de ser una preocupación para las autoridades sanitarias. Por lo tanto, la inversión de fondos y recursos en la lucha contra esta enfermedad es una necesidad bien justificada.

3. BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

3.1. La transformación maligna

La conquista del cáncer continúa siendo uno de los mayores retos para la ciencia médica. El cáncer, sabemos ahora, que es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por el crecimiento incontrolado a partir de una sola célula. Este crecimiento se origina como consecuencia de mutaciones de nuestro material genético, el ADN, que afecta a genes que son responsables del crecimiento celular. En una célula normal, poderosos circuitos genéticos controlan de modo férreo el crecimiento celular. En la célula cancerosa estos circuitos de control se han roto, lo que conlleva a un crecimiento celular desbocado. La división celular normal permite a los organismos crecer, adaptarse, repararse, vivir, en una palabra. La división celular descontrolada propia del cáncer, por otro lado, permite a las células tumorales crecer, florecer, adaptarse, recuperarse, repararse, en una palabra vivir, pero en esta ocasión a costa de nuestra propia vida.

Desde que Watson y Crick sugirieran su estructura de doble hélice, la ingente inversión en investigación ha generado un gran conocimiento sobre la biología del cáncer y la genética molecular. En los últimos años, los avances que han acontecido en el campo de la biología molecular han permitido identificar los mecanismos genéticos y moleculares que causan la transformación celular maligna.

Los recientes éxitos con nuevas terapias se basan en este conocimiento acumulado durante décadas de investigación básica en genética, señalización celular y biología celular y molecular. En particular, hemos aprendido que la génesis del cáncer se asemeja al proceso de mutación y selección subyacente en nuestra propia evolución y que las señales que estimulan o suprimen la proliferación, la muerte celular, la diferenciación y quiescencia en las células cancerosas son similares a las que ocurren en células normales durante el desarrollo.

También hemos aprendido que la alteración de las características que dotan a las células de un fenotipo maligno es causada por mutaciones en células somáticas de los llamados oncogenes, con ganancia de función, y de los genes supresores de tumor, con pérdida de función inhibitoria.

Oncogén es aquel gen alterado cuyo producto puede actuar de manera dominante para ayudar a que una célula se transforme en maligna. Los productos de los oncogenes incluyen factores de transcripción, remodeladores de cromatina, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, moléculas transductoras de señal y reguladores de apoptosis.

Un gen supresor de tumor es aquel gen que evita la formación de un cáncer, y aquellas mutaciones que resultan en una pérdida de su función aumentan la susceptibilidad a cáncer. Típicamente están involucrados en el mantenimiento de la integridad genómica (reparación de ADN, segregación cromosómica) y en el control del ciclo celular. La mutación en genes supresores tiene como consecuencia la adquisición del denominado fenotipo mutador, que conlleva una

mayor tasa de mutación y con ello la adquisición del repertorio de mutaciones necesario para desencadenar un cáncer. El paradigma de gen supresor es p53.

Una vez que han ocurrido las primeras mutaciones, se facilita el desarrollo de mutaciones adicionales que van a posibilitar el desarrollo del tumor a través de un proceso de múltiples pasos, en una sucesión de cambios genéticos que proporcionan una ventaja de crecimiento. En el año 2000, Hanahan y Weinberg sugirieron que la inmensa mayoría de tumores, independientemente de las peculiaridades genéticas de cada tumor, surgen de la adquisición de seis alteraciones fenotípicas de la fisiología celular que de manera colectiva dictan el crecimiento maligno: (1) proliferación celular autónoma; (2) insensibilidad a señales antiproliferativas; (3) evasión de apoptosis (muerte celular programada); (4) inducción de angiogénesis; (5) capacidad de división indefinida (inmortalidad replicativa); (6) capacidad de invasión y metástasis. Para que se produzca un cáncer, deben estar activadas varias de estas alteraciones, aunque su orden de aparición y su número total varíen en los distintos tipos de tumores. Estas seis características siguen siendo básicas, si bien se han ampliado tras el conocimiento generado en la última década, incorporándose entre otras, la capacidad para modificar el metabolismo energético y la evasión de los mecanismos inmunes.

3.1.1. Proliferación celular autónoma

Las células normales requieren señales de crecimiento para alcanzar un estado de actividad proliferativa que permita el mantenimiento de su población. Estas señales proliferativas suelen transmitirse al interior de la célula a través de receptores transmembrana (p. ej., familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico), a los que se unen diversos factores de crecimiento (p. ej., el factor de crecimiento epidérmico y el factor transformador de crecimiento alfa) en la superficie de la membrana celular.

A diferencia de las células normales, las tumorales presentan una menor dependencia de los estímulos exógenos de crecimiento. Las estrategias moleculares que garantizan esta autonomía proliferativa se basan, en general, en la producción autocrina de sus propios factores de crecimiento, en alteraciones de los receptores transmembrana o bien de las cascadas señalizadoras intracelulares que traducen la señal proliferativa en acción. Se han descrito varios mecanismos de activación aberrante del receptor: sobreexpresión, amplificación del gen, mutaciones activadoras, sobreexpresión del ligando y/o pérdida de mecanismos de retroalimentación negativa. De igual modo, en la mayoría de los tumores se detectan mutaciones activadoras en reguladores intracelulares esenciales de las vías de señalización de los receptores transmembrana como Ras o fosta-tidilinositol 3-cinasa (PI3K), o bien mutaciones inactivadoras de reguladores negativos como PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina deletado en el cromosoma 10). En ocasiones se observan alteraciones en las señales extracelulares.

La activación anómala de los receptores transmembrana y de sus vías de señalización se acompaña de un curso clínico más agresivo. Por ello se propuso que estos receptores podrían ser dianas terapéuticas óptimas para el tratamiento de los tumores. La reciente confirmación de esta hipótesis con la eficacia de los tratamientos dirigidos contra receptores de la tirosincinasa, ha revolucionado el tratamiento del cáncer.

Entre los receptores de la tirosincinasa, los miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), constituida por 4 miembros (EGFR o ErbB1, HER2 o ErbB2, ErbB3 y ErbB4), representan un buen ejemplo. Esta familia de receptores tiene un elevado grado de homología estructural y funcional. Cada receptor consta de un dominio extracelular causal de la unión al ligando y la dimerización, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosincinasa. De entre los 4 miembros, no se conoce ligando para ErbB2, y otro, ErbB3, no posee actividad tirosincinasa. Los receptores ErbB1, ErbB3 y ErbB4, tras la unión del ligando, dimerizan preferentemente con ErbB2, un transactiva-

dor potente de la señal intracelular. La dimerización activa el dominio cinasa intracitoplásmico y a continuación se autofosforilan los múltiples residuos de tirosina de la cola c-terminal de ambos monómeros. Las tirosinas fosforiladas permiten el anclaje de proteínas señalizadoras (p. ej., Grb2 y/o Shc), que activan las 3 vías principales de señalización: la vía Ras/Raf/MAP-cinasa, la vía Jak/Stat y la vía PI3K/Akt, responsables de funciones tan esenciales como la transcripción, la regulación del ciclo celular, el metabolismo, la apoptosis, la motilidad celular y la diferenciación.

Entre los miembros de la familia EGFR, ErbB1 y ErbB2 han sido ampliamente estudiados como dianas terapéuticas. Las concentraciones elevadas de ErbB2 se relacionan con un peor pronóstico en el cáncer de mama. ErbB1 interviene en el desarrollo y la progresión de tumores de cabeza y cuello, pulmón, páncreas, vejiga y mama. Del mismo modo, los tumores que sobreexpresan los 2 receptores presentan un peor pronóstico que los que sobreexpresan uno solo. Actualmente se dispone de 2 clases de agentes anti-EGFR que ofrecen diversas ventajas potenciales de tratamiento: anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular del receptor y moléculas pequeñas, inhibidoras de forma competitiva del adenosintrifosfato del dominio tirosincinasa intracitoplásmico del receptor. Finalmente, se están desarrollando inhibidores de las principales vías intracelulares de señalización, con resultados esperanzadores.

3.1.2. La insensibilidad a señales antiproliferativas

Toda célula normal responde a estímulos tanto proliferativos, que le inducen a la división, como antiproliferativos encargados de regular este proceso evitando la mitosis incontrolada. La insensibilidad a señales antiproliferativas es uno de los signos característicos de las células tumorales, produciéndose como consecuencia una clona celular con capacidad de dividirse de forma incontrolada. El factor clave en esta decisión es la proteína del retinoblastoma (pRb), que cuando está hipofosforilada bloquea la proliferación mediante el secuestro y alteración funcional de los factores de transcripción E2F, res-

ponsables del control de la expresión de los genes esenciales para la progresión de la fase G1 a la fase S.

La proteína pRb se hiperactiva en cáncer y su consecuencia es que las células son insensibles a las señales anti-proliferativas que normalmente bloquean la transición a la fase S. Las mutaciones de p16 tendrían un efecto similar. También tiene efecto anti-proliferativo TGF β , factor soluble que evita la inactivación de pRb y con ello el avance de la fase G1. Una pérdida de expresión o función de receptores de TGF β o mutaciones que eliminan la expresión de moléculas que transducen la señal de TGF β (factores SMAD), permiten la inactivación de pRb. Sin embargo, se conoce que TGF β tiene un papel dual en cáncer, actuando como supresor en las fases iniciales de los tumores y como agente pro-tumoral en fases avanzadas. El segundo mecanismo anti-proliferativo que las células cancerosas deben superar es el escape del programa de diferenciación, asociado a un estado post-mitótico e irreversible. La sobre-expresión de Myc o la inactivación de la vía APC/ β -catenina son ejemplos de escape a esta diferenciación.

3.1.3. La evasión de apoptosis

La capacidad que una población celular tumoral tiene de expandirse en número está determinada no sólo por su tasa de proliferación celular, sino también por la tasa de muerte celular. La adquisición de resistencia a la muerte celular programada o apoptosis representa una característica de la mayoría de los tumores.

Esta característica otorga a los tumores la capacidad de crecer, incluso con bajas tasas de proliferación. Los mecanismos fundamentales para desactivar la apoptosis incluyen la pérdida de función del supresor de tumor p53 y la ganancia de función de inhibidores de apoptosis (Bcl-2). El mecanismo más frecuente de evasión de apoptosis es la inactivación funcional de p53, que ocurre en más del 50% de los cánceres.

p53 detecta el daño del ADN, hipoxia, sobre-activación de oncogenes u otras anomalías. Las mutaciones de p53 con frecuencia resultan en una expresión anómala de una proteína capaz de interferir con la función de p53 nativo, asociada a una mayor estabilidad de p53 y su retención en el núcleo de las células. La pérdida funcional de p53 elimina un sensor clave del daño del ADN y la célula puede seguir proliferando en presencia de estas anomalías, perpetuando e incrementando las lesiones génicas.

3.1.4. Inducción de angiogénesis

La angiogénesis es el mecanismo de creación de nuevos vasos sanguíneos. Este proceso desempeña un papel fundamental en múltiples procesos fisiológicos como la reparación del daño o la cicatrización. Las células tumorales son capaces de pervertir este proceso fisiológico aprovechándolo en su propio beneficio. Así pues, la angiogénesis tumoral permite a las células malignas recibir el oxígeno y los nutrientes necesarios y desarrollar tumores más allá de un determinado tamaño.

Sin la ayuda de la angiogénesis tumoral, los tumores no podrían crecer más de 2 mm. Esta necesidad se ve asegurada mediante la producción, por las células tumorales, de factores de crecimiento vascular que dirigen la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La angiogénesis no sólo permite el crecimiento tumoral primario, sino que además proporciona una vía de migración tumoral para acceder a la circulación sistémica y establecer metástasis a distancia, teniendo en cuenta además que los vasos sanguíneos formados son vasos anómalos, fenestrados, que permiten la “fuga” de las células tumorales. La angiogénesis, bien sea fisiológica o patológica, está gobernada por una serie de factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Entre ellos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A) es el más potente y específico de los mitógenos de las células endoteliales, y actúa como un factor de supervivencia celular endotelial y como un factor clave en la movilización de los precursores celulares endoteliales hacia los neovasos nacientes. El VEGF-A ejer-

ce su actividad uniéndose a los receptores de la tirosincinasa VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (flk-1/KDR), que se expresan de forma casi exclusiva en las células endoteliales. Su papel fisiológico más importante es la promoción de una correcta angiogénesis en respuesta a la hipoxia.

El VEGF no sólo desempeña un papel en la vascularización y el crecimiento del tumor primario, sino que además interviene en los estadios iniciales durante el establecimiento de nuevos focos metastásicos. El ARN mensajero de VEGF está sobreexpresado en la mayoría de tumores y tiende a relacionarse con un mal pronóstico.

Algunas teorías sitúan también a la angiogénesis en un papel protagonista en el curioso fenómeno del “despertar” de la célula quiescente. Tras la génesis del tumor primario algunas células son capaces de diseminarse por el torrente sanguíneo y establecerse en distintos órganos a distancia, como los ganglios, la médula ósea o las vísceras. Sin embargo, en muchas ocasiones estas células no desarrollan metástasis macroscópicas de inmediato, sino que se quedan en un estado latente o quiescente. Entran en un estado denominado “tumor dormancy”. Este estado celular “durmiente” puede mantenerse durante años o incluso décadas. Sin embargo en algunos casos, tras un tiempo indeterminado, esta célula experimenta un “despertar” pasando a ser una célula con capacidad proliferativa y con una elevada capacidad para desarrollar macrometástasis.

En línea con la teoría de “seed and soil” (la semilla y el terreno), enunciada por el médico británico Stephen Paget, el devenir de esa célula quiescente (la semilla) estará influenciada por el microambiente del órgano en el que asiente (el terreno). Se postula pues que el paso de un estado de quiescencia vascular a un estado angiogénico y con capacidad proliferativa, se produce por un desequilibrio entre sustancias pro- y anti-angiogénicas en el microambiente celular. Se conocen más de dos docenas de factores inductores de angiogénesis y un número similar de inhibidores endógenos. Entre ellos, las principales señales que inician la angiogénesis son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibro-

blástico. El VEGF fue identificado originalmente como un factor de permeabilidad vascular secretado por células tumorales. Los VEGF ejercen su efecto a través de diversos receptores de membrana, entre ellos, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en las células endoteliales; un tercer receptor, VEGFR-3, se ha relacionado con linfangiogénesis. Su activación desencadena señales de supervivencia, mitogénesis, migración y diferenciación de las células endoteliales, permeabilidad vascular y movilización de células endoteliales progenitoras desde la médula ósea.

El desarrollo de anticuerpos capaces de unirse al ligando VEGF, y con ello evitar la activación de sus receptores, ha permitido demostrar que su administración en modelos animales es capaz de inhibir el crecimiento tumoral.

Por lo tanto, la vía de VEGF ofrece una diana antiangiogénica especialmente atractiva, y el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina G₁ humanizado que bloquea la unión de las diferentes isoformas de VEGF con sus respectivos receptores, ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama y otros tumores.

3.1.5 Capacidad de división indefinida (Inmortalidad replicativa)

A principios de los años 60, el Dr. Leonard Hayflick realizó un sencillo experimento induciendo a células embrionarias a dividirse una y otra vez. El Dr. Hayflick pudo constatar que ninguna célula era capaz de dividirse más de 40 a 60 veces. Una vez llegado a este punto las células eran incapaces de iniciar una nueva mitosis. A este fenómeno se le denominó el “Límite de Hayflick”.

El límite de Hayflick es una constatación que justifica las teorías programadas del envejecimiento. Entre estas se encuentra la teoría telomérica. Un telómero es la porción final de un cromosoma. El telómero no es portador de información cromosómica relevante; de

hecho su función fundamental es la de aportar inestabilidad cromosómica. En cada división se produce de forma fisiológica un pequeño acortamiento de ese telómero. Cuando se produce un acortamiento telomérico importante como consecuencia de múltiples divisiones, la célula alcanza el “límite de Hayflick” y entra en estado senescente.

La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico formado por un componente ARN (hTER), una subunidad proteica con actividad transcriptasa inversa (hTERT) y otras proteínas asociadas. La telomerasa dirige la síntesis de los telómeros de los extremos cromosómicos utilizando el componente integral de ARN como plantilla; se sabe que desempeña un papel clave en el mantenimiento de la longitud del telómero y en la senescencia replicativa. Las células humanas normales expresan valores bajos o indetectables de actividad telomerasa, por ello cuando experimentan un número determinado de divisiones, entran en estado senescente como consecuencia del acortamiento telomérico.

Sin embargo, todo lo contrario ocurre con las células tumorales.

En el año 1951 fallecía en el hospital Hopkins la ciudadana norteamericana Henrietta Lacks, a consecuencia de un carcinoma epidermoide de cérvix. Momentos antes de su muerte, su tumor en progresión, tras haber sido tratado previamente con radioterapia, fue biopsiado. Las células del tumor de la Sra. Henrietta Lacks llegaron al laboratorio del Dr. George Otto Gey quien comenzó a cultivarlas como parte de una investigación. El hallazgo del Dr. Gey tuvo un impacto irreplicable en la investigación venidera, mucho mayor del que nunca hubiera sospechado la Sra Lacks. Sus células no respetaban el límite de Hayflick, sino que eran inmortales. Estas células han constituido una famosa línea celular llamada He La, el acrónimo del nombre de la desgraciada señora Henrietta Lacks. Entre las características de esta línea estaba la intensa actividad de la telomerasa en cada una de las divisiones.

La expresión ectópica de telomerasa incrementa el tiempo de vida de ciertas células somáticas humanas normales. La inhibición de la telomerasa, en cambio, limita el crecimiento de células tumorales in vitro. Tras un lapso variable de tiempo, la inhibición de la actividad telomerasa finaliza con la erosión de los telómeros y la posterior entrada en senescencia o bien en la muerte celular. La actividad telomerasa se ha detectado durante la progresión del cáncer de mama y los valores de ARN mensajero de hTERT se relacionan con el pronóstico. Por lo tanto, todas estas observaciones apoyan el papel de la telomerasa en la capacidad proliferativa celular necesaria para la inmortalización y la carcinogénesis, y en los últimos años, se ha propuesto una serie de estrategias con el objetivo de inhibir la subunidad hTER o hTERT de la telomerasa, cuya eficacia deberá analizarse exhaustivamente en el futuro.

3.1.6. Capacidad de invasión y metástasis

La invasión tisular y metástasis es la capacidad de las células cancerosas de escapar del tumor primario y colonizar un nuevo tejido con acceso a nutrientes y espacio no limitantes. Los procesos de invasión y metástasis requieren la pérdida de moléculas de adhesión intercelular, invasión del microambiente local, intravasación en el sistema circulatorio y extravasación a tejidos distantes. Estos fenómenos son eventos poco frecuentes, ya que su adquisición no confiere una ventaja a las células tumorales en el crecimiento local, evitando una expansión clonal dentro del tumor primario. Por otra parte, la gran mayoría de células que se diseminan están poco dotadas para sobrevivir y proliferar en tejidos ajenos, por lo que la mayoría acaban muriendo. De esta forma, la capacidad de migrar y colonizar otros tejidos surge por selección darwiniana en un contexto poco favorable a las células tumorales, proceso que sigue en orden cronológico una serie de eventos:

- 1) Adquisición de capacidad de invasión y motilidad mediante el fenómeno de la transición epitelio-mesénquima (EMT), un programa de transdiferenciación en el que las células epiteliales pier-

den sus características epiteliales y adquieren atributos de células mesenquimales, incluyendo un aumento de la capacidad de motilidad, invasión y resistencia a la apoptosis. El programa de EMT es esencial para la morfogénesis embrionaria y queda latente en el adulto. Sin embargo, la EMT puede ser reactivada en distinto grado en muchos tumores mediante una inducción de factores de transcripción, como Snail, Twist o Slug, reprimiendo la expresión de proteínas epiteliales, como E-caderina o citoqueratinas, e induciendo la expresión de vimentina, N-cadherina, fibronectina, PDGF o metaloproteinasas de matriz, propias de las células mesenquimales. La consecuencia de estos cambios es la pérdida de adhesión, y la adquisición de motilidad e invasión, permitiendo iniciar la cascada de invasión y metástasis. Parece que la EMT es reversible mediante una transición inversa mesenquimal-epitelial.

- 2) Intravasación y supervivencia en la circulación.
- 3) Arresto y extravasación de las células hacia el parénquima del nuevo órgano.
- 4) Creación de la micrometástasis y las metástasis clínicamente manifiestas.

En relación al fenómeno de las metástasis, dos cuestiones fundamentales están centrando el debate en investigación en los últimos años. La primera de ellas está en relación al tropismo de las metástasis, probablemente influenciado por una predilección de ciertos tumores por ciertos tejidos y también por la existencia de factores mecánicos y circulatorios del tumor primario. Se han descrito patrones de genes que favorecen la colonización de ciertos tejidos y el crecimiento en el mismo una vez colonizado. Sin embargo, no todas las células metastásicas crecen y son capaces de producir una lesión clínicamente detectable. Este segundo fenómeno es la segunda cuestión a estudio y es el que se conoce como “*tumor dormancy*”, en el que la enfermedad micrometastásica permanece inactiva e indetectable durante años o décadas, siendo responsable de las recidivas de la

enfermedad años o décadas después del tratamiento del tumor primario.

3.1.7. Capacidad de modificar el metabolismo energético.

3.1.8. Evasión de los mecanismos inmunes

En 2011, Hanahan y Weinberg incorporaron dos nuevos eventos necesarios o favorecedores del crecimiento tumoral. Por un lado, la capacidad de las células malignas de modificar o reprogramar el metabolismo energético, garantizando así que en condiciones desfavorables, la célula sea capaz de soportar una replicación ilimitada. Por el otro, una segunda capacidad que hace referencia a la evasión de la célula neoplásica de los mecanismos inmunológicos que puedan agredirle, en especial la respuesta mediada por linfocitos T y B, macrófagos y células NK.

Adicionalmente, otras dos nuevas características favorecedoras del crecimiento tumoral fueron enunciadas por los mismos autores: la denominada inestabilidad genómica, que permite a la célula acumular un gran número de mutaciones que induzcan la progresión tumoral, y la acción promotora del crecimiento del tumor realizada por células del estroma circundante.

De esta forma se puede entender el cáncer como una enfermedad tisular o de un microambiente. Muchos de los conceptos que aquí se han comentado se refieren de manera preferente a cambios moleculares de la célula cancerosa. Sin embargo, esta visión se considera simplista dado que la influencia del microambiente y de todos los tipos de células que componen un tejido, como los fibroblastos, el sistema inmunológico o los vasos, en la generación y progresión del cáncer se considera cada vez de mayor importancia. Existe una red de interacciones entre las células malignas genéticamente alteradas y las células vecinas que son pervertidas para colaborar en el desarrollo maligno.

4. PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad compleja que comprende entidades clínicas, morfológicas y moleculares muy diferentes. Su heterogeneidad no se explica únicamente con los parámetros clínicos (tamaño del tumor, afectación ganglionar, grado histológico y edad) y biomarcadores como el receptor de estrógenos (RE) y progesterona (RPg) y receptor del crecimiento epidérmico (HER2)) utilizados rutinariamente en el diagnóstico y tratamiento de las pacientes.

Durante la última década se ha profundizado en el estudio biológico de esta enfermedad desde el punto de vista molecular. Los grandes avances tecnológicos han permitido indagar en la naturaleza del cáncer de mama revelándonos que la enfermedad precisa de la interconexión de varias vías de señalización y que tanto el microambiente celular como las características innatas del paciente juegan un papel importante. Todo ello nos ha llevado a comprender mejor algo que ya intuíamos, que no se trata de una enfermedad sino de muchas y que cada paciente es un caso particular donde la medicina personalizada desempeñará un papel crucial.

El grupo de Perou en el año 2000, fue el primero en clasificar molecularmente el cáncer de mama. La publicación de su trabajo supuso un paso revolucionario en la clasificación de las enfermedades neoplásicas mamarias. La hipótesis de este trabajo era que la diversidad fenotípica de los tumores de mama humanos podría estar acompañada de la diversidad en los patrones de expresión génica, los cuales podrían ser estudiados mediante *microarrays* de cDNA. La investigación sistemática de los patrones de expresión génica podría entonces proveer una base más sólida para una clasificación taxonómica del cáncer de mama.

Mediante un análisis no supervisado (es decir, sin tener conocimiento previo de los datos clínicos) identificaron un conjunto de 496 genes muy variables en expresión en los tumores de diferentes pacientes; pero mínimamente variables entre las muestras de tumor de la

misma paciente (genes “intrínsecos”). Así clasificaron los tumores según el nivel de expresión de estos genes intrínsecos, separándolos en 4 subtipos principales, a saber: Luminal A, B y C, HER2+, *Basal-like* y *Normal Breast*. Hay que añadir que con este análisis, los autores comprobaron que los subtipos intrínsecos por perfil molecular estaban claramente relacionados con el pronóstico de las pacientes.

Esta clasificación fue corroborada un año más tarde con la publicación de Sorlie y colaboradores; este grupo incrementó el número de muestras utilizadas en el trabajo de Perou. Además, este trabajo analizó la correlación de esta nueva clasificación con la supervivencia real de las pacientes. Los hallazgos demostraban una diferencia claramente significativa en las curvas de supervivencia de los diferentes subtipos. Las pacientes clasificadas como HER2+ y *basal-like* en el análisis por *microarrays* presentaban las supervivencias más cortas, tanto en Supervivencia Global (SG) como en Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE). También se objetivaron diferencias en la SG y SLE dentro del grupo Luminal. El subgrupo luminal A presentaba un mejor pronóstico respecto al luminal B y C, siendo el C el de peor pronóstico dentro de este mismo grupo.

Otros estudios por grupos independientes han confirmado y ampliado esta clasificación identificando otro subgrupo que ha pasado a denominarse “Claudin-low”. Este subgrupo presenta propiedades biológicas similares a las de las células madre tumorales.

Los subtipos intrínsecos identificados inicialmente por Perou, constituían un panel muy amplio de los genes alterados en el cáncer de mama y existían dificultades para ser implementados en la clínica (tiempo, coste y necesidad de contar con tejido fresco). Por ello, Perou intentó buscar los mínimos genes que pudieran identificar los diferentes subtipos intrínsecos y creó la plataforma que llamó PAM-50, (50 genes clasificadores y cinco genes de control) además con la ventaja de que este panel funciona con tejidos conservados en parafina. El PAM-50 en la plataforma que utiliza Nanostring Counter, representa la nueva generación de análisis genómico en cáncer de

mama, y proporciona una nueva herramienta de gran potencia que facilita un análisis genómico fiable y preciso.

Aunque los perfiles moleculares del cáncer de mama no han sustituido a los métodos diagnósticos convencionales (más bien constituyen un complemento de éstos), sí que han contribuido a un mejor entendimiento de la biología del cáncer de mama y a un cambio en el diseño de los ensayos clínicos y en la toma de decisiones de tratamiento de algunas pacientes.

Paralelamente a estos estudios genéticos no supervisados, se desarrollaron otros perfiles genéticos supervisados. El principio de los análisis supervisados, es la búsqueda de genes cuya expresión nos permita determinar con mayor precisión el pronóstico de los diferentes tumores. En definitiva, se trata de identificar una lista de genes estadísticamente asociados al pronóstico de las pacientes. Utilizando esta técnica se han construido al menos siete perfiles, de los cuales nos centraremos en los dos que han iniciado su evaluación en ensayos clínicos fase III y han sido aprobados por las principales agencias reguladoras de medicamentos como parte del diagnóstico y herramienta para la toma de decisiones en cáncer de mama: el Oncotype (firma de 21 genes) y el MammaPrint (firma de 70 genes).

ONCOTYPE: El perfil de 21 genes es un análisis basado en la medición de la expresión de 21 genes (16 genes relacionados con el cáncer y 5 genes de referencia) mediante RT-PCR que puede ser realizado en tejido tumoral procesado rutinariamente (fijado en formol e incluido en parafina), lo que permite estudiar bloques de tumor archivados. Tras la extracción de RNA del tejido parafinado, se utilizan cebadores específicos para los 21 genes y así cuantificar su expresión de mRNA por PCR en tiempo real. Se mide la expresión de cada gen y su valor es normalizado con respecto a un conjunto de 5 genes de referencia. El resultado se expresa como una función continua con valores entre el 0 y el 100) llamada Recurrence Score RS.

Este perfil fue validado utilizando muestras de pacientes que participaron en el estudio NSABP B-14. Este estudio incluyó pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos y RE positivos. En el análisis multivariado que incluía factores de riesgo clásicos como la edad, el tamaño, el grado histológico, la expresión de RE y HER2, se vio que el RS era el predictor de riesgo más potente (OR 2.81; IC 95% 1.70-4.64), comparado con los otros factores de riesgo de recaída.

MAMMAPRINT: Está basado en la expresión de 70 genes, y desarrollado en el Netherlands Cancer Institute. El principal problema de este perfil era que para su uso era necesaria la utilización de tejido fresco o congelado, lo cual no resultaba práctico para la gran mayoría de centros. Hoy se ha validado este perfil también con tejido parafinado.

El grupo colaborativo TRANSBIG llevó a cabo una validación rigurosa, externa e independiente, con criterios definidos prospectivamente, para establecer su reproductibilidad y confirmar su habilidad pronóstica. Este estudio confirmó los estudios previos, es decir, que el perfil de 70 genes era capaz de distinguir un tiempo hasta la aparición de metástasis y una SG significativamente menores, superando a los criterios de St Gallen y al programa “Adjuvant Online”. Además, añadía una información pronóstica independiente de la que proporcionaban los factores pronósticos clásicos. El perfil de 70 genes es capaz de identificar hasta un 41% de mujeres de excelente pronóstico que podrían prescindir de tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Otro aspecto importante a recalcar es que estas tecnologías se están desarrollando no sólo para elaborar factores pronósticos, sino también factores predictivos de respuesta.

De todas las plataformas de clasificación mencionadas, la que más información aporta en cuanto a la biología molecular del cáncer de mama es la clasificación por subtipos intrínsecos. Como hemos dicho, agrupa los tumores en 5 subclases que además tienen un correlato

pronóstico. Estudiando más detalladamente los genes sobreexpresados en cada uno de estos subtipos tumorales, hemos podido empezar a comprender con mucha mayor profundidad las vías de señalización que rigen la oncogénesis; con ello se pueden explorar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar fármacos dirigidos a controlar la enfermedad de una manera más específica. Señalamos brevemente cada uno de los subtipos intrínsecos, con sus características moleculares, clínicas y pronósticas.

Clasificación del cáncer de mama por subtipos intrínsecos:

Luminal A

El cáncer de mama de perfil luminal A (50-60% del total) se caracteriza por la expresión de genes activados por el RE como factor de transcripción, que se encuentran expresados en el epitelio de la luz de los ductos mamarios. Además, se caracteriza por presentar una baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular.

A nivel inmunohistoquímico, se ha caracterizado el perfil Luminal A con la expresión de RE, y RPg, Bcl-2 y citoqueratina CK8/18 así como un bajo índice proliferativo medido mediante Ki67 y un bajo grado histológico. El mejor punto de corte de expresión en Ki67 para diferenciar entre Luminal A y B se estableció en 13.25%; sin embargo, la técnica para la evaluación del Ki67 no ha sido estandarizada, lo que aumenta la variabilidad en la evaluación de dicho factor.

Por otro lado, estos tumores presentan un mejor pronóstico con una menor incidencia de recaídas y con una mayor supervivencia desde el momento del diagnóstico de la recaída. Un estudio que ha evaluado de forma sistemática los patrones de recaída por subtipos intrínsecos, establece que la tasa de recaída en los tumores Luminal A es del 27.8%, siendo ésta significativamente inferior a la del resto de subtipos. Además, la supervivencia de estas pacientes tras la recaída es más prolongada (2.2 años) y el patrón de metástasis cla-

ramente diferente. Estas pacientes presentan un mayor índice de recaídas óseas (18.7%) siendo la tasa de incidencia de recaídas viscerales (SNC, hepática, pulmonar, etc) inferior al 10%. La piedra angular del tratamiento para estas pacientes, tanto en adyuvancia como en el contexto de enfermedad metastásica es la terapia hormonal, o más bien, anti-hormonal, basada en inhibidores de aromatasas (IA) de tercera generación en pacientes postmenopáusicas, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs) como el tamoxifeno y reguladores selectivos puros del receptor de estrógeno como el fulvestrant.

Luminal B

Los tumores de este perfil de expresión génica suponen un 10-20% de los tumores en total. Presentan un fenotipo más agresivo, un grado histológico mayor, un índice proliferativo más elevado (Ki67 superior a 14%) y un peor pronóstico que los luminales A. Tienen un patrón de recaídas a distancia diferente, ya que, si bien la localización más frecuente de progresión es el hueso (alrededor de un 30%) también presentan una mayor tasa de recidivas viscerales, sobre todo hepáticas (13.8%) con una supervivencia inferior desde el momento de la recaída (mediana de 1.6 años). Este subtipo tumoral sería clasificado por el Oncotype DX y el Mammaprint dentro del grupo de tumores RE positivos con mal pronóstico. Si observamos detenidamente la lista de los 21 genes que componen el Oncotype DX, veremos que el cálculo del *recurrence score* está basado fundamentalmente en genes implicados en proliferación celular, por lo tanto se entiende que los tumores de perfil luminal B tengan un grado histológico mayor y un ki67 superior. Como hemos dicho, este subtipo tumoral presenta un peor pronóstico al compararlo con los luminales A a pesar del tratamiento con tamoxifeno e IA; por el contrario responden mejor al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante que los luminales A (17% vs 7% respectivamente), aunque su respuesta es claramente inferior si los comparamos con las tasas de

respuesta completa patológica (pCR) de los tumores HER-2 positivos y *basal-like*, con un 36% y un 43% respectivamente.

Por este motivo, este subtipo de cáncer de mama supone un reto en la actualidad, dado que presenta muchos interrogantes acerca de las vías de señalización que se encuentran activadas y conducen su proliferación, supervivencia y capacidad de metastatización. Como veremos más adelante, la profundización en la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR parece haber abierto una ventana terapéutica nueva en este subtipo de carcinoma y son numerosos los ensayos clínicos con moléculas que inhiben esta ruta a diferentes niveles que están siendo enfocados hacia el tratamiento de los tumores luminal B.

HER2 positivo

El cáncer de mama HER2 positivo se caracteriza por una elevada expresión del gen HER2 y otros genes asociados a la vía de señalización de este receptor de membrana y al amplicón HER2, localizado en el cromosoma 17q12. Presenta sobreexpresión de genes relacionados con la activación de la proliferación celular. El estudio de la biología de este subtipo tumoral y su abordaje terapéutico han presentado los mayores avances en la última década. El hecho de encontrar una vía de adicción oncogénica que poder inhibir ha revolucionado el campo de la terapéutica en oncología y así, este subtipo tumoral de mal pronóstico, en la actualidad presenta una clara mejora en la supervivencia tanto en enfermedad metastática como en estadios iniciales. Hemos podido comprobar que la inhibición a diferentes niveles de la misma diana terapéutica supone una mejora en la respuesta al tratamiento neoadyuvante y un mayor conocimiento en la biología molecular que se ha traducido en la puesta en marcha de ensayos clínicos que combinan drogas que inhiben la misma vía de señalización pero a diferentes niveles de la cascada, con resultados exitosos en cuanto a aumento de supervivencia, aumento de tasa de respuestas y tolerancia.

Basal-Like

Los tumores de mama *basal-like* suponen alrededor de un 15% de todos los carcinomas de mama. Sus características clínicas comprenden su desarrollo en edades más tempranas, un predominio en mujeres de origen africano, un tamaño tumoral mayor al diagnóstico, un grado histológico más elevado y una mayor frecuencia de afectación ganglionar. Morfológicamente, los carcinoma de mama *basal-like* suelen ser carcinomas ductales infiltrantes, presentan un elevado índice mitótico, necrosis tumoral asociada, márgenes expansivos y una evidente respuesta linfocítica estromal. Este subtipo tumoral presenta un peor pronóstico cuando se compara con el subtipo luminal y presentan una mayor tasa de recaídas durante los primeros tres años. Las metástasis tienden a ser más agresivas y de predominio visceral, sobre todo pulmonares, del sistema nervioso central y ganglionares. La mayor agresividad y peor pronóstico podría ser explicada por el alto índice de mutaciones en p53 que presentan estos tumores. Además, los tumores *basal-like* sobreexpresan citoqueratinas de alto peso molecular como la CK 5/6 y 17, así como lamini-na, la p-cadherina, caveolinas1 y 2, nestina, CD44 y EGFR. Sin embargo, la característica más representativa de este tipo de tumores es la ausencia de expresión de los tres receptores claves en cáncer de mama RE, RPg y HER2, por lo que en la práctica clínica se asimila el término *basal-like* al de triple negativo (TN); en realidad no son términos 100% intercambiables puesto que una discordancia del 30% ha sido descrita entre los dos grupos. Una definición basada en la ausencia de expresión de receptores no es la más adecuada, dado que aumenta la posibilidad de errores de clasificación. Por este motivo se ha ampliado el número de anticuerpos utilizados para clasificar este subtipo de neoplasia mamaria y en la actualidad se utiliza un panel de 5 anticuerpos, RE, RPg, HER2, EGFR y CK5/6, que clasifica este subtipo de tumores con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 76%.

Por otro lado, las neoplasias mamarias relacionadas con mutaciones en la línea germinal de BRCA1 también caen en el subtipo *basal-like* cuando se utiliza esta clasificación por subtipos intrínsecos. Esto

indica que una alteración que implique una disminución en la función del gen, ya sea por mutación o por mecanismos epigenéticos de silenciamiento, predispone al desarrollo de tumores mamarios del tipo *basal-like*, una falta de expresión de RE y un peor pronóstico. La inactivación de este gen, fundamental en la reparación del DNA, induce el desarrollo tumoral gracias a un proceso por el que se van acumulando errores dando lugar a una inestabilidad genética. Esta característica ha sido la base para el uso de citostáticos inductores de daño en el DNA como las sales de platino.

Normal-Breast

Estos tumores, que suponen alrededor de un 5-10% de todos los carcinomas de mama, están mal caracterizados y se agrupan, dentro de la clasificación de subtipos intrínsecos, junto con el tejido mamario normal. Expresan genes característicos de tejido adiposo y presentan un pronóstico intermedio entre luminal y *basal-like*. Dada la ausencia de expresión de RE, RPg y HER2, también pueden quedar clasificados como triples negativos, pero sin ser *basal-like*. Puesto que son muy poco frecuentes, poco ha sido estudiado sobre este subtipo y de hecho, existen dudas acerca de su existencia real, pudiendo ser que su aparición como subtipo tumoral se deba a un artefacto técnico (contaminación desproporcionada por alto contenido de tejido normal) en los estudios de *microarrays* de expresión.

Claudin-low

Finalmente, no podemos obviar un nuevo subtipo tumoral que no fue descrito en la clasificación inicial pero que sin duda ha dado mucho que hablar este pasado año, el subtipo *claudin-low* (bajo en claudina), sobre todo por su implicación en la teoría de las células troncales de cáncer de mama.

Este subgrupo de tumores de mama fue inicialmente descrito en 2007. Se caracteriza por presentar una baja expresión de genes rela-

cionados con las uniones estrechas y la adhesión intercelular. El grupo bajo en claudina se sitúa junto al subtipo *basal-like* en la agrupación jerárquica, lo que indica que ambas clases tumorales comparten algunas características en cuanto a expresión génica. Sin embargo, este grupo se caracteriza por la baja expresión del grupo de genes de adhesión celular: claudinas 3, 4, 7, cingulina y ocludina, presentes en las uniones estrechas, y e-cadherina, una proteína de adhesión celular dependiente de calcio. Por otro lado, sobreexpresa un grupo de 40 genes relacionados con la respuesta del sistema inmune. Muchos de estos genes se encuentran expresados por linfocitos T y B, lo que indica una alta infiltración de estos tumores por células del sistema inmune. Además, a pesar de presentar un pronóstico desfavorable, los tumores bajos en claudina presentan una baja expresión de genes relacionados con proliferación celular, a diferencia de los subtipos luminal B, HER2 y *basal-like*, pero sobreexpresan un subgrupo de genes estrechamente ligados con la diferenciación mesenquimal y la transición epitelio-mesénquima. Brevemente añadiremos que la alta expresión de características de mesénquima y la baja representación de genes de diferenciación epitelial se ha asociado a la adquisición de un fenotipo de célula troncal cancerosa (CTC). En resumen, la caracterización molecular de los tumores bajos en claudina sugiere que este subtipo de carcinoma de mama carece de rasgos de epitelio luminal y está particularmente relacionado con las CTCs y la diferenciación mesenquimal, con un microambiente tumoral particularmente enriquecido de células del estroma y/o del sistema inmune.

Clínicamente estos tumores suelen ser carcinomas ductales infiltrantes, si bien presentan una alta frecuencia de carcinomas metaplásicos o con diferenciación medular y se caracterizan por presentar un alto grado histológico, ser negativos para RE, RPg y HER2 en inmunohistoquímica, es decir, triples negativos, aunque como en el caso de los tumores *basal-like*, la concordancia entre la IHQ y los estudios de expresión génica no es del 100% y alrededor de un 20% de tumores bajos en claudina pueden presentar positividad para receptores hormonales. Presentan un mal pronóstico a largo plazo y una pobre respuesta a quimioterapia.

5. SELECCIÓN DE TRATAMIENTOS DIRIGIDOS EN BASE A LA COMPOSICIÓN GENÉTICA DEL TUMOR

Aunque la quimioterapia citotóxica tradicional sigue siendo el procedimiento de elección, los tratamientos dirigidos forman ya parte del proceso terapéutico de muchos tumores. Los tratamientos dirigidos están diseñados para el bloqueo específico de la proliferación de las células tumorales, al interferir con moléculas determinadas que son relevantes en el cáncer y que, a pesar de poder estar presentes en los tejidos normales, a menudo están mutadas o sobreexpresadas en los tumores.

Estos tratamientos han supuesto un cambio de paradigma en el desarrollo de los nuevos fármacos para tratar el cáncer: la selección del tipo de tratamiento para los pacientes, el diseño de los ensayos clínicos, y la evaluación de los resultados y coste del tratamiento. El coste de estos nuevos procedimientos es muy elevado, y se requieren nuevos enfoques de la experimentación clínica para determinar su dosificación óptima, el grado de adhesión a los regímenes de tratamiento por parte de los pacientes, y también para medir su eficacia. Básicamente, la implementación clínica de estos tratamientos requiere un desarrollo de biomarcadores predictivos y pronósticos consistentes, identificar nuevas variables de respuesta que reflejen el grado de beneficio clínico, un diseño de ensayos clínicos eficiente que permita determinar el beneficio real de un tratamiento en un tiempo prudencial, y también comprender y gestionar eficazmente la aparición, a menudo rápida, de resistencias.

5.1. Ensayos clínicos y papel de los biomarcadores

Esta comprensión de la biología del cáncer está siendo explotada para el desarrollo de tratamientos moleculares, que son la base de la medicina personalizada. Esta nueva generación de fármacos dirigidos a dianas moleculares promete una mayor eficacia y una menor toxicidad que la quimioterapia convencional. Sin embargo, la medicina basada en la evidencia requiere estudios amplios multi-céntri-

cos para la demostración definitiva de superioridad en términos de eficacia de un tratamiento molecular frente a la terapia estándar. El éxito en este desarrollo de fármacos moleculares se sustenta en un adecuado diseño de los estudios clínicos que tenga en cuenta la variación real entre tumores o entre pacientes, y que va a influir y decidir la sensibilidad al tratamiento y la propia biología del tumor.

Existe, por tanto, una necesidad biológica, ética y económica que justifica el desarrollo de las herramientas precisas que son los biomarcadores, y del diseño de estudios clínicos tempranos que incorporen específicamente el uso de estos biomarcadores, una vez clínicamente validados, para una toma de decisiones rápida y eficaz y para su correlación con la medida clínica del efecto del fármaco. De esta forma, estamos viviendo la transición desde un ensayo clínico basado en un compuesto a un ensayo basado en la biología y en los mecanismos moleculares del cáncer. Hemos visto algunas alteraciones que son clave en el mantenimiento de la naturaleza maligna del tumor, y a las que el cáncer está adicto, y generan hipótesis de trabajo a partir de los estudios *in vitro*. Precisamente estas alteraciones son las que abren ventanas terapéuticas basadas en la letalidad sintética y a la identificación de los biomarcadores que permitan la selección de pacientes e identificar aquellos con mayor probabilidad de respuesta a un compuesto. Los biomarcadores pueden ser clasificados en farmacodinámicos (PD, de phamacodynamic), farmacocinéticos (PK, de phamacokinetic), farmacogenéticos (PG, de pharmacogenetic), predictivos, de enriquecimiento y de medida de eficacia o subrogados.

La integración de biomarcadores farmacodinámicos por un lado, y predictivos de respuesta por otro, debería permitir mejorar la eficiencia en el desarrollo inicial de nuevas terapias moleculares.

5.1.1. Biomarcadores farmacodinámicos (PD)

La farmacodinámica define el efecto biológico de un fármaco sobre los biomarcadores, y su evaluación requiere disponer de muestras bio-

lógicas pre- y post-tratamiento en las que se pueda analizar el marcador. De manera muy esquemática, la farmacodinámica nos puede ayudar a la:

1. Demostración de actividad farmacológica: inhibición de la diana (p. ej. inhibidor de EGFR bloquea la activación de EGFR in vivo).
2. Demostración de efectos biológicos dependientes de la diana, tales como inhibición de vías de transducción, inducción de apoptosis o reducción de la tasa de proliferación (p. ej. inhibidor de EGFR bloquea la activación de vía de MAPK, e induce apoptosis).
3. Ayuda a definir dosis biológica óptima, es decir, la dosis o rango de dosis mínimo que bloquea de manera suficiente y consistente la diana.
4. Entender mecanismos de resistencia (p. ej. inhibidor de EGFR induce la activación de vía de Akt, causante de algunos casos de resistencia).

Por tanto, los biomarcadores farmacodinámicos permiten la confirmación de que el fármaco utilizado bloquea su diana molecular y modula las vías de transducción de señal dependientes de la misma, y por tanto, ayudan a identificar el rango de dosis activas y la toma de decisiones en continuar o no el desarrollo de un compuesto. En el inicio de un ensayo fase I, estos marcadores se determinaran en biopsias seriadas de tejido normal, como la piel, o en mucosa bucal, y sólo ocasionalmente en tejido tumoral, dado que es un procedimiento en general más invasivo. Sin embargo, cuando se han constatado efectos farmacodinámicos en tejido normal, luego es necesario comprobar que también ocurren en los tumores.

Algunos ejemplos de biomarcadores PD en tejido son la medida de los niveles de la diana en su forma fosforilada o activa, como EGFR o mTOR, o sencillamente la medida de la modificación en el tiempo de la proliferación tumoral o de la apoptosis con marcadores como la caspasa 3. La utilización de los biomarcadores PD permiten cons-

truir un marco de decisión en el ensayo clínico denominado huella farmacológica auditable (pharmacologic audit trail, PhAT). Este marco permite unir las distintas fases del desarrollo del compuesto a los hallazgos de los estudios PD y PK en el contexto del propio ensayo. Ejemplos de este PhAT han permitido identificar dosis de administración de fármacos, esquemas de tratamiento o combinaciones de tratamientos de mayor eficacia, utilizando inhibidores de EGFR, de mTOR o inhibidores de las enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), como olaparib, en tumores sólidos.

La incorporación de biomarcadores en el diseño de los estudios clínicos tempranos o fase I es un área de intenso trabajo en la actualidad. En contraste con la medida de la eficacia clínica y del concepto de la Máxima Dosis Tolerada (MTD) empleados en el uso de agentes quimioterápicos clásicos, el desarrollo de los nuevos fármacos biológicos reúne nuevos conceptos como la Dosis Biológica Eficaz (EBD), o aquella concentración del fármaco que es capaz de inhibir su diana o de producir el bloqueo de los mecanismos biológicos dependientes de ella. En este tipo de estudios, la información proporcionada por los biomarcadores PD y PK permite analizar en tiempo real los efectos de cada nivel de dosis ensayado y tomar decisiones rápidas. No obstante, existe una limitación importante en este abordaje, y es que las conclusiones obtenidas de pequeñas porciones de tejido tumoral o de tejidos o fluidos sanos no son indefectiblemente representativas de lo que acontece en la totalidad de la masa tumoral, donde existe una clonalidad o heterogeneidad conocidas y donde la cinética de distribución de los fármacos puede ser alejada de lo que ocurre en órganos sanos.

5.1.2. Biomarcadores farmacogenómicos (PG)

Sin embargo, la información proporcionada por estos estudios PD y PK puede ser influenciada en términos de toxicidad o de respuesta por la variación inter-paciente. La incorporación de biomarcadores farmacogenómicos basados en la presencia de polimorfismos de nucleótidos (single nucleotide polymorphism, SNP) de determinados genes

en línea germinal (no en el tumor) en algunos ensayos clínicos tiene como objetivo minimizar esta variación. Los SNPs impactan en la expresión o función de proteínas implicadas en el metabolismo de la diana del compuesto molecular, modificando por tanto la eficacia y toxicidad del fármaco. Idealmente, su estudio debe realizarse de forma prospectiva en el ensayo clínico temprano, fase I o *first-in-human*, para la definición de los perfiles de administración del fármaco, aunque la mayoría de validaciones de biomarcadores PG se realiza retrospectivamente en ensayos amplios fase II o III. En este segundo escenario, los pacientes son tratados a una concentración fija del fármaco, que se ajusta en función del perfil de toxicidad observado, aunque conlleva el riesgo de que una proporción de pacientes por sus características intrínsecas quede por debajo del umbral de eficacia del fármaco. El uso de estos biomarcadores PG y su incorporación en ensayos clínicos es un área potente en desarrollo.

5.1.3. Biomarcadores predictivos de respuesta

Los biomarcadores predictivos de respuesta permiten seleccionar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta a un determinado tratamiento molecular en función de las alteraciones presentes en el propio tumor. El uso de estos biomarcadores predictivos es crucial para acelerar el desarrollo y validación de estos tratamientos biológicos. Ejemplos clásicos son la utilización de trastuzumab, lapatinib, pertuzumab o T-DM1 en cáncer de mama HER2 sobreexpresado o amplificado; el reordenamiento BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica para el tratamiento con imatinib; el reordenamiento de ALK para el tratamiento con crizotinib en cáncer de pulmón de célula no pequeña; la mutación de V600E de BRAF en melanoma para el tratamiento con vemurafenib. En todos los casos aquí comentados, el biomarcador predictor ha sido la identificación del estado de la propia diana del fármaco en las células tumorales, y su estudio se llevó en paralelo al desarrollo del propio inhibidor, garantizando el éxito rápido del mismo y reduciendo los costes de su desarrollo.

Sin embargo, en otras ocasiones la identificación del biomarcador predictivo se ha conseguido a partir de análisis retrospectivos sobre ensayos amplios fase III. Los ejemplos paradigmáticos de esta situación son la identificación de las mutaciones de KRAS como predictor negativo de respuesta a los tratamientos con anticuerpo anti-EGFR, cetuximab y panitumumab, en cáncer de colon, o el estudio de las mutaciones de EGFR como predictor positivo para los inhibidores de EGFR, erlotinib y gefitinib, en cáncer de pulmón. En ambas situaciones, el análisis retrospectivo de las muestras tumorales reclutadas en ensayos clínicos permitió seleccionar subgrupos moleculares de pacientes asociados a un mayor beneficio del tratamiento. Para el éxito de estos estudios es fundamental, por tanto, la disponibilidad de muestras biológicas de los pacientes tratados.

Sin embargo, identificar predictores de respuesta a fármacos biológicos no siempre es factible, como ocurre en el caso de los ensayos con inhibidores multi-quinasa o multi-diana, ante una ausencia de resultados positivos o sólidos en los estudios preclínicos o en determinadas patologías con una dificultad intrínseca de reclutar pacientes o muestras.

La identificación y validación exitosa de biomarcadores predictivos en determinadas patologías deja aún cuestiones importantes sin resolver. Por ejemplo, una adecuada selección de pacientes con cáncer de mama en base a la alteración de HER2 no garantiza un beneficio en la totalidad de las pacientes, y, probablemente, la asociación de dicha alteración a otras mutaciones o disfunciones en la célula tumoral, modulan la respuesta al tratamiento. El reto en el futuro próximo es desentrañar el complejo de modificaciones moleculares que en conjunto se asocian a una mayor probabilidad de éxito a un tratamiento biológico.

Para tratar de responder a esta cuestión, se está trabajando en el uso de una variante de los biomarcadores predictivos, los denominados biomarcadores de enriquecimiento, que permiten refinar la selección de pacientes. Estos biomarcadores muestran una evidencia científica suficiente para permitir su utilización o estudio en ensayos

clínicos, aunque no han sido validados clínicamente. Un ejemplo de biomarcador de enriquecimiento es la detección de la mutación de BRCA1 o BRCA2 en pacientes con cáncer de ovario o de mama en el tratamiento con inhibidores de PARP. Otros potenciales biomarcadores de esta categoría son la pérdida de función de PTEN o las mutaciones activadoras de PIK3CA en candidatos a tratamiento con inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR. En este último caso, el predictor último probablemente sea una combinación de estos biomarcadores de enriquecimiento. También las alteraciones en el receptor MET, bien sobre-expresión, bien amplificación o mutación activadora podrían predecir la respuesta a inhibidores específicos de MET o a inhibidores duales ALK/MET.

5.1.4. Biomarcadores de medida de eficacia o subrogados

Los biomarcadores de medida de eficacia o subrogados son aquellos que permiten medir la eficacia y el beneficio clínico de un determinado tratamiento de forma precoz. Su uso trata de sustituir la evaluación clínica temprana y su validación requiere una perfecta correlación con la evolución y pronóstico de la enfermedad en el contexto del tratamiento administrado. Esta validación se basa en amplios y complejos meta-análisis de múltiples estudios fase III. Algunos ejemplos en los que se está trabajando son la detección de ADN circulante, el producto M30 del corte de la caspasa 3, la concentración en plasma del antígeno Ki67 o las células tumorales circulantes (CTC). Las CTCs podrían considerarse como un biomarcador no sólo subrogado de la eficacia de un tratamiento, donde su validez está siendo demostrada en ensayos prospectivos fase III, sino como un biomarcador pronóstico de la evolución de la enfermedad, además de que permitiría identificar alteraciones moleculares en estas células circulantes, soslayando el empleo de técnicas más invasivas.

En conclusión, existe una evidencia acumulada que sugiere que el diseño clásico de ensayos clínicos tiene una utilidad limitada, especialmente en la situación que aquí nos planteamos de empleo de fármacos contra dianas moleculares. Incorporando hipótesis biológicas

desde fases tempranas de estudio de estos compuestos, que incluyan los distintos biomarcadores que hemos discutido tras una suficiente validación clínica, se puede acelerar la toma de decisiones sobre el éxito de un fármaco. Además, seleccionando la mejor población a tratamiento en base a estas hipótesis biológicas y al uso de biomarcadores predictivos, en ensayos fase I pueden constatararse ya respuestas clínicas objetivables con el uso de fármacos dirigidos contra aberraciones moleculares o genéticas concretas, tal y como se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con reordenamiento de ALK tratados con crizotinib o en melanoma con mutación V600E de BRAF y tratados con vemurafenib. En un futuro próximo, la incorporación de nuevas tecnologías para la identificación y conocimiento de alteraciones moleculares en el cáncer, no sólo a nivel genético, sino de su funcionalidad, su interacción con otras moléculas y con redes de proteínas, para su uso como biomarcadores en sistemas complejos de biología de sistemas, junto a la disponibilidad de nuevos fármacos contra diana cambiarán el escenario del tratamiento de esta enfermedad.

5.2. Rutas de señalización y terapias diana para personalizar el tratamiento

En la última década, paralelamente a los esfuerzos por clasificar el cáncer de mama por sus características biológicas mediante estudios moleculares, se ha profundizado en el conocimiento de las vías de señalización que rigen los procesos de formación, mantenimiento y expansión del tumor. Se han definido algunas de las capacidades biológicas adquiridas que se consideran esenciales durante el desarrollo del tumor incluyendo el mantenimiento sostenido de una señal proliferativa, la evasión de la supresión del crecimiento, resistencia a la muerte, capacidad replicativa ilimitada, inestabilidad genómica, reprogramación del metabolismo, inducción de la angiogénesis, invasión y metástasis, así como también se ha resaltado la influencia del microambiente tumoral. Las células tumorales pueden adquirir la capacidad proliferativa sostenida mediante diferentes

mecanismos. Entre ellos destaca la capacidad adquirida de producir factores de crecimiento que de manera autocrina estimulen su propia proliferación o que paracrinamente activen la producción de factores de crecimiento por las células normales del estroma circundante. Adicionalmente, la señales mediadas por receptores de membrana pueden desregularse por un aumento de la cantidad del propio receptor en la superficie celular o por una alteración estructural de éste que active constitutivamente la vía de señalización de manera independiente a la activación por su ligando.

En los últimos años, se han desarrollado un gran número de compuestos dirigidos contra un objetivo concreto de la célula tumoral. El mayor conocimiento de la biología subyacente en el cáncer de mama ha dado como resultado la identificación de un número de dianas moleculares y el posterior desarrollo de terapias novedosas. Entre ellos, se encuentran los inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos a una serie de objetivos (HER1, HER2, HER3, receptor de IGF [antagonista], C-MET, receptores FGF [FGFR]), los inhibidores intracelulares de la señalización de las vías (PI3K, AKT, diana de la rapamicina en los mamíferos [mTOR], ERK), los inhibidores de la angiogénesis y los agentes que interfieren con la reparación del ADN. Algunos de estos agentes han demostrado una notable actividad y ya se han convertido en parte del estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de mama. Un gran grupo de compuestos están todavía en una fase inicial de desarrollo clínico y otros aunque han mostrado actividad, no están aprobados para su aplicación clínica.

5.2.1. Modulación de la señalización de receptores de estrógeno (RE)

Los receptores hormonales de estrógenos y progesterona, se convirtieron hace ya tres décadas en las primeras dianas terapéuticas susceptibles de ser reguladas con fármacos diana.

Los cánceres de mama que expresan RE o RPg son impulsados en gran medida por la vía de estrógeno/ER y la hormonoterapia dirigida

da a inhibir esta vía ha demostrado importantes efectos en el control de la enfermedad. En la actualidad, la terapia endocrina se ha convertido en la estrategia estándar para el manejo del cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Este tratamiento puede administrarse en fase preoperatoria (neoadyuvante), en el postoperatorio (adyuvante) y en el marco de la enfermedad metastásica o avanzada (tratamiento paliativo).

Existen dos tipos de fármacos que actúan de manera selectiva sobre la vía dependiente de estrógenos en el cáncer de mama; 1) Los moduladores selectivos de estrógeno (SERM) que se asemejan estructuralmente a los estrógenos interactuando con el receptor, aprovechando su similitud estructural y produciendo un efecto antiestrogénico, y 2) los inhibidores de aromatasa (IA), fármacos que bloquean la transformación periférica de la androstendiona en estrógenos, reduciendo los niveles de estrógenos en las postmenopáusicas a niveles ínfimos, con lo que de forma indirecta consiguen minimizar el estímulo estrogénico.

Los SERM, producen, al interactuar con los receptores de estrógeno, efectos funcionalmente diferentes en el tejido normal y en las células tumorales. Funcionan como agonistas RE en algunos tejidos pero se oponen a la acción del estrógeno en otros. Durante muchas décadas, el tamoxifeno ha sido el SERM considerado como el estándar de oro para el tratamiento de pacientes tanto pre como postmenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales.

El metaanálisis de 2011 elaborado por la *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), con un seguimiento de 13 años, ha demostrado que 5 años de tamoxifeno en comparación con ningún tratamiento, reduce las tasas de recurrencia en casi la mitad a lo largo de los primeros 10 años (tasa de proporción (RR) 0,53 [SE 0.03]). Además, anualmente, la mortalidad del cáncer de mama se redujo en un tercio a lo largo de los primeros 15 años (RR 0,70 [0.05] $p < 0.00001$).

Estos efectos del tamoxifeno eran independientes del sexo del paciente, edad y estado de menopausia pero absolutamente dependiente

de la expresión de RE/RPg, medida por inmunohistoquímica. La modulación de la respuesta de RE con tamoxifeno o raloxifeno también ha demostrado su influencia en la prevención del cáncer de mama en mujeres con moderado a alto riesgo de desarrollar la enfermedad. Mientras que el tamoxifeno actúa como un antagonista de los estrógenos en el tejido mamario, tiene actividad agonista parcial en otros tejidos. Dicha dicotomía tiene como consecuencia un mayor riesgo de padecer cáncer de endometrio y enfermedad tromboembólica, pero también una mejora en la salud ósea y una reducción de los niveles de colesterol en mujeres postmenopáusicas.

Por otro lado los IA han demostrado ser muy eficaces en el control de la enfermedad en pacientes postmenopáusicas. Varios estudios han demostrado que los IA incrementan la supervivencia global en comparación con el tamoxifeno, en el entorno metastásico. Los tres IA: el letrozol, anastrozol y el exemestano han demostrado una eficacia similar en el contexto clínico, aunque existe una no-resistencia cruzada entre los IA no esteroideos y los esteroideos.

En mujeres posmenopáusicas con enfermedad inicial, múltiples ensayos de adyuvancia han demostrado que la monoterapia con IA durante 5 años o una estrategia de conmutación (de IA a tamoxifeno o de tamoxifeno a IA, con una duración total de la terapia de 5 años) es superior al tamoxifeno. Los IA se han convertido en una estrategia recomendada, o al menos parte del enfoque de la terapia hormonal adyuvante, en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE positivo.

5.2.2 Apuntando a la vía de señalización de HER

Particular interés reviste en este ámbito la familia ErbB o HER. Los receptores de factores de crecimiento de la familia HER son 4 receptores de membrana con actividad tirosina-cinasa: el EGFR, o HER1, y sus homólogos HER2, HER3 y HER4. Todos están constituidos por un dominio extracelular de unión al ligando, un segmento transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina-

cinasa, y regulan la proliferación celular, la supervivencia, la angiogénesis y la invasión.

La presencia de una sobre-expresión de receptores de membrana HER ó la alteración en esos receptores que permite activar constitutivamente la vía de señalización al núcleo, son algunos de los mecanismos por los que las células tumorales se vuelven proliferativas de forma autónoma.

La terapia dirigida contra este tipo de receptores ha demostrado ser extraordinariamente eficaz, hasta el punto que gran parte de los avances recientemente conseguidos en el tratamiento del cáncer de mama, han ocurrido en este campo, en concreto contra el receptor HER2.

La sobreexpresión HER2 está asociada con un fenotipo clínico agresivo que incluye tumores de alto grado, altas tasas de crecimiento, recaída sistémica precoz y disminución de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global. Los datos preclínicos indican que este cuadro clínico adverso se origina por cambios fundamentales en las características biológicas de las células del cáncer de mama que contienen la alteración, incluyendo un aumento de la proliferación, la supresión de la apoptosis, un aumento de la movilidad, mayor angiogénesis acelerada, potencial invasivo y metastásico e independencia de la hormona esteroidea.

Existen dos tipos de tratamientos dirigidos contra HER2: los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de actividad tirosin-quinasa. En el primer grupo se encuentran fármacos tan eficaces como trastuzumab, pertuzumab y TDM-1 y en el segundo grupo se encuentra lapatinib, un fármaco que inhibe las tirosin-quinasas de HER1 y HER2.

El trastuzumab (Herceptin™) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el dominio extracelular del HER2. El trastuzumab inhibe la proliferación de células tumorales, induce la apoptosis y reduce la angiogénesis inducida por el tumor en modelos preclínicos de cáncer de mama.

La introducción del anticuerpo monoclonal trastuzumab ha conducido a una mejoría significativa en los resultados de esta enfermedad. Solo y en combinación con quimioterapia, trastuzumab ha demostrado tener un historial de seguridad aceptable y ser activo en cáncer de mama HER2+, tanto en estadios avanzados como iniciales.

Pero lo que hizo a trastuzumab enormemente eficaz fue la posibilidad de seleccionar mediante un biomarcador, el HER2, a aquellas pacientes que se iban a beneficiar de este fármaco. Así pues, el cáncer de mama que sobreexpresa HER2, que supone alrededor de un 20% de todos los tumores mamarios, pasó de ser un tumor altamente agresivo y con un pronóstico infausto, a convertirse en un subtipo, que gracias al beneficio experimentado al ser expuesto al trastuzumab, mejoró enormemente su pronóstico.

Así por ejemplo, en estudios en mujeres con cáncer de mama avanzado que recibieron trastuzumab además de quimioterapia (antraciclina y ciclofosfamida o paclitaxel) la adición de este fármaco demostró una superioridad en términos de supervivencia global en comparación con las mujeres que recibieron quimioterapia sólo, lo que supuso un importante hito en el manejo de esta enfermedad.

Pero además este magnífico fármaco ha demostrado tener efectos beneficiosos no sólo en el cáncer de mama avanzado sino también como complemento tras la cirugía cuando el tumor es diagnosticado en fases iniciales. Uno de los estudios que más impacto supuso en este ámbito fue el ensayo HERA. Este estudio comparó 1 año *versus* dos años con trastuzumab añadido secuencialmente a la quimioterapia adyuvante demostrando que el trastuzumab durante 1 año tras la quimioterapia incrementaba significativamente la supervivencia libre de enfermedad (Reducción riesgo de Recaída de un 45%) y también la supervivencia global (Reducción del riesgo de muerte de un 33%).

El mecanismo de acción de trastuzumab no se conoce completamente, y aunque se seleccionen adecuadamente las pacientes con alteración de HER2 existe un porcentaje de casos que presenta una resis-

tencia primaria a trastuzumab. Por otro lado, las pacientes con enfermedad metastásica que inicialmente responden a trastuzumab, acaban progresando (resistencia adquirida).

Se han identificado algunos de los marcadores de resistencia a trastuzumab:

- a) la interacción de HER2 con otros receptores de la familia HER, fundamentalmente EGFR y HER3;
- b) la dimerización de HER2 con otros receptores, como IGF1R;
- c) el aumento de expresión de ligandos de la familia EGF;
- d) la activación constitutiva de vías de señalización como PI3K/AKT, secundaria a mutaciones activadoras de PI3K o por inactivación de PTEN;
- e) la amplificación/sobreexpresión de ciclina E;
- f) la reducción en la expresión de p27, o
- g) la presencia de formas truncadas del receptor, denominadas genéricamente como p95HER2, con capacidad tirosina-cinasa.

Sin embargo, hasta la fecha, el análisis de estos mecanismos de resistencia ha sido casi en su totalidad a través de modelos de laboratorio y en pequeñas series de pacientes de forma retrospectiva. Un objetivo importante en este campo es determinar qué mecanismos descritos son clínicamente relevantes. La verdadera incidencia y el papel de cada uno de estos posibles mecanismos de resistencia a trastuzumab requieren del análisis de muestras secuenciales de tumor antes y después del tratamiento y la validación de ensayos reproducibles para el estudio de los biomarcadores de resistencia. La mayoría de estos ensayos están actualmente en proceso de validación.

Pero afortunadamente, las pacientes HER2+ que progresan durante el tratamiento con trastuzumab no son necesariamente refractarias a otros agentes dirigidos contra HER2, como por ejemplo, el lapatinib, y el pertuzumab (un anticuerpo monoclonal anti-HER2 que inhibe la dimerización del receptor). Este último ha demostrado que en combinación con trastuzumab y quimioterapia en prime-

ra línea de cáncer de mama avanzado HER2+, induce un aumento de 6 meses en el tiempo a la progresión y un aumento significativo de la supervivencia global frente a trastuzumab y quimioterapia sólo.

Otro de los avances recientes en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo es el trastuzumab-DM1 (T-DM1). Se trata del primer fármaco que conjuga trastuzumab con la maytansina o DM1, un agente anti-microtúbulo, de manera que este agente citotóxico actúa selectivamente en las células que sobreexpresan HER2, limitando su toxicidad sistémica. A finales del 2010 se publicaron los primeros resultados con T-DM1 que revelaron una actividad importante en pacientes previamente multitradas con varias líneas de quimioterapia más anti-HER2. Los resultados iniciales y la excelente tolerancia condujeron al inicio de dos ensayos en fase III (Marianne y Emilia), uno evaluaba la actividad de T-DM1 frente al tratamiento estándar (docetaxel-trastuzumab) en primera línea de enfermedad metastásica y el segundo comparaba la eficacia de T-DM1 frente a capecitabina-lapatinib en segunda línea. Los resultados del estudio Emilia ya han sido publicados, demostrando que TDM-1 producía un aumento significativo tanto en tiempo a la progresión como en supervivencia global en pacientes que habían progresado a un tratamiento previo con trastuzumab y quimioterapia.

5.2.3. Vías de señalización de los inhibidores PI3K-AKT-mTOR

Las vías de trasducción de la señal desde los receptores de membrana al núcleo, son “senderos” fisiológicos a través de los cuales el núcleo es informado que un factor de crecimiento ha interactuado con un receptor de la membrana de la misma célula. Estas vías son verdaderas rutas de transmisión química de forma que una serie de moléculas, y segundos mensajeros sufren cambios conformacionales que las pasan de un estado de reposo a un estado activo otorgándoles así la capacidad de activar a su vez a la molécula consecutiva. De esta forma, y como si de un efecto dominó se tratara, el receptor al interactuar con el factor de crecimiento activa a su tirosinquinasa

sa intracitoplasmática que activa a la primera molécula de la vía de trasducción que activa a la segunda y así sucesivamente hasta que la señal llega al núcleo.

Las dos vías de señalización intracelular más importantes son la vía RAS-RAF-ERK y la vía PI3K-AKT-mTOR. El resultado de la transferencia de esta señal al núcleo suele ser habitualmente el inducir a la célula a la división, proliferación o invasión.

Por ello es de vital importancia que toda vía de señalización tenga mecanismos de frenado que permitan volver a sus componentes de nuevo a un estado de reposo. La activación constitutiva de alguna de estas vías de señalización, ya sea por una mutación que mantiene la vía activada en todo momento, ya sea por un fallo en los sistemas de frenado de la misma, otorga a la célula una insensibilidad a las señales antiproliferativas. Éste ha sido identificado como uno de los mecanismos importantes de desarrollo del cáncer.

Sin embargo, afortunadamente, se han ido desarrollando en los últimos años una familia de fármacos con capacidad de inducir farmacológicamente la inhibición de la señal de esta vía consiguiendo con ello un efecto antitumoral.

En cáncer de mama, la vía PI3K-AKT-mTOR es una ruta de señalización intracelular crítica. Las aberraciones en esta secuencia de traducción de señal están implicadas en la progresión de la tumorigénesis en el cáncer de mama, así como en la resistencia a las terapias estándar. La inhibición pues de esta vía de señal se ha constituido como una importante diana terapéutica en cáncer de mama.

Por otro lado, la desregulación de la vía de PI3K-AKT-mTOR/ es un mecanismo importante de resistencia endocrina. Las mutaciones de *ganancia de función* en el gen de la subunidad catalítica PI3kinasa α (PIK3CA) ocurren con una frecuencia de 30 a 40% y comprenden la anormalidad genética más frecuente en cáncer de mama RE+. La utilización de inhibidores de PI3K o AKT induce a la apoptosis en presencia de privación de estrógenos en las líneas celulares del cáncer de mama RE+. Además, el desarrollo de la resistencia endocri-

na adquirida fue acompañado por activación de la vía PI3K en estudios de líneas de células de cáncer de mama privados de estradiol, y la inhibición de la vía de señalización de PI3K redujo el crecimiento y la supervivencia de la célula tumoral.

La activación aberrante de la secuencia PI3K también ha demostrado estar relacionada con respuestas disminuidas a terapias diana anti-HER2. Existen datos clínicos que demuestran que la combinación de terapias anti-HER2 con inhibidores de la PI3K tiene un impacto en el manejo de los tumores de mama HER2+ y PI3K mutados. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la evidencia sugiere que tanto tumores con RH+, como tumores con sobreexpresión HER2, utilizan la secuencia PI3K-AKT-mTOR para escapar de las terapias dirigidas contra las vías de los receptores y de HER2. Por lo tanto, la combinación de inhibidores de mTOR, con terapias endocrinas o con tratamientos anti-HER2- se perfila como una estrategia prometedora y con un elevado interés como mecanismo de revertir el desarrollo de resistencias. Entre los fármacos inhibidores de mTOR se encuentran tres compuestos derivados de la rapamicina y que en la actualidad son objeto de intenso estudio en el cáncer de mama: everolimus, sirolimus y temsirolimus.

En el ensayo de fase III BOLERO-2 publicado por Baselga y cols. se comparó everolimus y exemestano *versus* exemestano y placebo (asignados aleatoriamente en una proporción 2:1) en 724 pacientes con RH+ en cáncer de mama avanzado que habían presentado recurrencia o progresión durante la terapia adyuvante o durante el tratamiento de la enfermedad avanzada con un IA no esteroideo. Se demostró que cuando se asociaba everolimus al exemestano existía un aumento de la supervivencia libre de progresión de forma significativa. Sobre la base de este estudio, en 2012 la FDA y posteriormente la EMEA aprobaron everolimus en combinación con exemestano para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, y HER2-negativo, tras fracaso a tratamiento con letrozol o anastrozol.

En otro estudio fase III, el BOLERO-3, la adición de everolimus a trastuzumab y vinorelbina, aumentó la supervivencia libre de progresión de forma significativa en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo, en comparación con el tratamiento con placebo más trastuzumab y vinorelbina. Los datos de este estudio demuestran que everolimus también tiene un impacto significativo en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

5.2.4. VEGF como diana terapéutica

Como se ha comentado anteriormente, la angiogénesis está implicada en la carcinogénesis y la producción de metástasis. Por ello este proceso fisiológico, pervertido por las células tumorales para su propio beneficio, se convierte en una diana interesante para el manejo de diversos tumores, como el cáncer de mama. Así pues, si el aporte vascular es fundamental para el crecimiento tumoral, el bloqueo de este proceso podría yugular dicho crecimiento.

Han sido desarrollados múltiples fármacos antiangiogénicos, que al igual que la terapia anti-HER se pueden clasificar, en anticuerpos monoclonales, como bevacizumab e inhibidores tirosinquinasa anti-VEGFR como pazopanib y otros.

La inhibición de la angiogénesis ha demostrado mejoras clínicamente significativas en una variedad de tumores malignos, incluyendo el cáncer de mama. Uno de los antiangiogénicos más estudiados en este contexto ha sido el bevacizumab.

Existen tres estudios en cáncer de mama que han investigado el uso de Bevacizumab en el contexto de enfermedad avanzada HER2 negativa; son: el ensayo E2100, el AVADO y el RIBBON-1. Todos ellos han demostrado una mejoría en la SLP a favor de la rama que combina tratamiento citotóxico con el monoclonal bevacizumab. Un metaanálisis presentado en ASCO del 2010 resume la información aportada por estos tres estudios. Los tres ensayos demostraron una mejoría significativa en la SLP para bevacizumab en combinación con

quimioterapia, independientemente del status de los receptores hormonales, la localización y el número de lugares metastáticos, así como el intervalo libre de enfermedad y el uso previo de taxanos. Así pues, en este metaanálisis se evaluaron un total de 2.646 pacientes incluidas en los tres estudios. Se concluyó que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) era, para la combinación de quimioterapia con bevacizumab de 9,2 meses, y era significativamente superior a la mediana de SLP con quimioterapia sólo, de 6,7 meses. En el análisis por subgrupos todos ellos se beneficiaban de la combinación de bevacizumab con quimioterapia. Además, la tasa de respuestas objetivas fue del 49% con la combinación y sólo del 32% en ausencia de bevacizumab, sin embargo, al igual que con los estudios por separado, no se encontraron mejorías en cuanto a supervivencia global.

Otro metaanálisis presentado en el Congreso de San Antonio también en 2010 realizaba una evaluación del impacto de la adición de ese monoclonal al tratamiento quimioterápico en las pacientes con carcinoma de mama triple negativo. Este subtipo de tumor se caracteriza por la ausencia de diana específica a inhibir en la actualidad; lo que hace más urgente el encontrar terapias dirigidas que aumenten la eficacia terapéutica. El análisis incluía las 621 pacientes diagnosticadas de neoplasias que cumplían la característica de ser triples negativas en los tres ensayos randomizados mencionados previamente. En este metaanálisis también se puso de manifiesto que la combinación del anticuerpo frente a VEGF con quimioterapia era superior en cuanto a SLP con una mediana de 8,1 meses *vs* 5,4 meses en la rama sin bevacizumab y una mayor tasa de respuestas objetivas (42% *vs* 23% a favor de la combinación). Además, el porcentaje de pacientes con resistencia primaria al tratamiento fue significativamente inferior en la rama de la combinación (11% *vs* 28%).

En un afán por definir otras subpoblaciones que se beneficiaran de la adición de bevacizumab al tratamiento de quimioterapia otro subanálisis expone que aquellas pacientes que ya han recibido tratamiento con taxanos con anterioridad se benefician más de recibir taxanos de nuevo si es en combinación con bevacizumab.

Tras obtener una aprobación acelerada por la FDA para su uso en combinación con paclitaxel en primera línea de cáncer de mama metastático, dicha aprobación fue posteriormente retirada con el controvertido argumento de que los estudios realizados no demostraron un aumento de supervivencia global.

Esta decisión ha sido objeto de intenso debate y ha colocado en el foco de atención la eterna pregunta de si debe ser la supervivencia global el único objetivo a considerar o si por el contrario un beneficio en supervivencia libre de enfermedad es por sí suficiente para sustentar la aprobación de un determinado fármaco. La supervivencia global tiene una enorme relevancia pero su consecución requiere de ensayos clínicos con un ingente tamaño muestral y constituye un verdadero esfuerzo y gasto de recursos. La supervivencia libre de recaída permite obtener conclusiones en menor tiempo y con un tamaño muestral más asequible. En este contexto, si SLP fuera un subrogado de SG, permitiría acelerar la aprobación de fármacos y facilitar el acceso de nuevas moléculas a nuestros pacientes.

Por ello, la consideración de la FDA de que un incremento en SLP en los ensayos de bevacizumab no haya sido considerado como un parámetro lo suficientemente bueno como para determinar un cambio en nuestra práctica clínica ha ocasionado una fuerte controversia. Está claro que nada es más objetivo midiendo un beneficio real derivado de un tratamiento que la SG. Sin embargo, si tenemos en cuenta la mayoría de estudios fase III randomizados en cáncer en general y en carcinoma de mama metastático en particular, rara vez el objetivo principal del estudio es encontrar una mejoría en la SG. Si bien es cierto que en la mayoría de ellos se incluye como un objetivo secundario, los estudios no están potenciados en la mayoría de los casos para encontrar diferencias a este nivel. Tratándose de cáncer de mama metastático, con un arsenal terapéutico especialmente amplio, encontrar diferencias en SG, cuando este parámetro se ve influido por todas las terapias sucesivas que las pacientes recibirán a la progresión, es algo altamente complejo. Además, la no evidencia de diferencias estadísticamente significativas en SG no implica una falta de mejoría real en supervivencia, sino que en

muchas ocasiones el estudio es incapaz de apreciarlas. De hecho, es muy difícil demostrar un efecto del tratamiento sobre la SG dado que ésta depende de la supervivencia post-progresión (SPP), es decir, el tiempo transcurrido entre la progresión al tratamiento que se está evaluando y la muerte. Considerando datos estadísticos, la probabilidad de encontrar un beneficio en SG es inferior al 30% si la SPP es mayor de 12 meses. En los estudios fase III E2100, AVADO y RIBBON-1 la SPP es superior a 12 meses, y en concreto, en el AVADO y RIBBON-1 es superior a 20 meses, lo que dificulta sobremanera encontrar una mejora en la SG, a no ser que se incremente enormemente el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento, con el sobrecoste adicional y la demora en el acceso del medicamento para la población que ello supone.

A fecha de hoy consideramos que bevacizumab ha demostrado, una mejora en la SLP cuando se combina con quimioterapia de primera línea en tratamiento de cáncer de mama metastático. Consideramos además que beneficia a todos los subgrupos de pacientes, en especial a las pacientes con carcinoma de mama triple negativo cuyo pronóstico hace necesaria la búsqueda e introducción de nuevas dianas moleculares. Y por supuesto, hace falta volver al laboratorio y contestar mejor a las preguntas ¿cuándo puedo dar bevacizumab? Y ¿quién se va a beneficiar realmente de este agente biológico? Aunque, como hemos dicho, a fecha de hoy, sabemos que bevacizumab es útil, aunque no tengamos todas las preguntas contestadas.

No obstante, a pesar de la discutida retirada de la aprobación por parte de la FDA, la Agencia Europea del Medicamento, la EMEA sigue manteniendo la aprobación de bevacizumab en combinación con paclitaxel o capecitabina para pacientes con cáncer de mama metastático primera línea HER2 negativo.

Además, bevacizumab es un fármaco seguro siendo los eventos adversos graves reportados ciertamente menos comunes que los observados con los regímenes de quimioterapia de cualquier combinación utilizados para el tratamiento del cáncer de mama metastático.

No debemos olvidar que como oncólogos, es nuestro deber y parte de nuestro cometido, el considerar la relación coste-beneficio relativo de cualquier régimen para los pacientes individuales. Este aspecto adquiere una gran relevancia en el caso de bevacizumab. Por ello resulta obligado el potenciar y motivar el desarrollo de nuevos ensayos con el objetivo de identificar nuevos biomarcadores predictivos que nos permitan seleccionar mejor a la población de pacientes a las que tratar y así aumentar la eficiencia de este tratamiento.

6. DESAFIOS DE LAS TERAPIAS PERSONALIZADAS

A pesar de que personalizar el tratamiento del cáncer de mama y otros cánceres es un objetivo prometedor, individualizar los tratamientos requiere una gran cantidad de nuevos datos moleculares y opciones terapéuticas. La medicina personalizada para el cáncer de mama metastásico presenta obstáculos, debido a la complejidad, heterogeneidad e inestabilidad genómica de las células del cáncer de mama metastásico, que hace de su evaluación y tratamiento un proceso desafiante.

La administración de fármacos antitumorales, asumiendo una hipótesis de homogeneidad entre los individuos, conduce a efectos adversos no deseados después del tratamiento, sin lograr siquiera la máxima eficacia del medicamento. Estas reacciones adversas al fármaco imponen una enorme carga, no sólo del paciente sino también en el sistema sanitario.

La puesta en práctica de la medicina personalizada requiere de una transición desde una filosofía de “una droga para tratar a todos” a un enfoque más adaptado mediante el enriquecimiento de las terapias en pacientes con posibilidades de un mayor beneficio terapéutico. Las técnicas de alto rendimiento, para identificar la caracterización molecular de los tumores, así como la propia composición

genética del individuo, tienen potencial para seleccionar terapias apropiadas para cada paciente.

Así, este es el momento adecuado para implementar una medicina molecular personalizada. A pesar del potencial de la medicina personalizada, quedan varios desafíos que deben superarse antes de que la terapia personalizada del cáncer pueda ser ampliamente implementada – falta de medicamentos eficaces contra la mayoría de las aberraciones genómicas, limitaciones de las pruebas moleculares, la ausencia de un biomarcador predictivo validado con eficacia para varios agentes molecularmente dirigidos, heterogeneidad del tumor y evolución molecular, coste, calidad de las biopsias tumorales y su potencial morbilidad, así como los desafíos respecto de la política de reembolso. Resultan asimismo un desafío asociado las herramientas de evaluación de tumor, el diseño de ensayos clínicos y el proceso de elaboración y aprobación de fármacos, cuya superación es fundamental para mejorar el éxito alcanzado durante las últimas dos décadas.

La sustitución de la quimioterapia tradicional por inhibidores de pequeña molécula orales elimina algunos costes de tratamiento, incluyendo aquellos asociados con el acceso vascular y las infusiones intravenosas. Sin embargo, los tratamientos diana se asocian frecuentemente a la quimioterapia tradicional, en lugar de sustituirla. Si la terapia incluye anticuerpos monoclonales, los costes pueden aumentar exponencialmente.

Algunas de las características ideales de un compuesto incluyen la óptima selección del objetivo, la validación de la diana biológica, un perfil farmacocinético predecible, mínima toxicidad, mínimas interacciones entre fármacos y un perfil de coste-eficacia favorable. Determinar las concentraciones diana óptimas y los niveles intracelulares del fármaco resulta difícil y no se realiza de manera rutinaria. La modificación de las propiedades físicas de los agentes anti-tumorales en aras de mejorar su comportamiento farmacodinámico supone un continuo desafío.

Existen otra serie de problemas que todavía necesitan ser resueltos, tales como la identificación de biomarcadores de respuesta y marcadores precoces de beneficio clínico. El estudio de los mecanismos de resistencia es también de una importancia crítica. Un mecanismo frecuente de resistencia primaria es la falta de dependencia de aquellos genes o mecanismos hacia los que está dirigido el fármaco, como pueda ser la falta de actividad de los inhibidores de la PARP en tumores de mama con función intacta de BRCA. Esto proporciona un argumento sólido para el desarrollo de biomarcadores precoces de respuesta y para el desarrollo de nuevos agentes exclusivamente en aquellas subpoblaciones de tumores de mama que puedan depender del gen en cuestión.

En pacientes con enfermedad metastásica, la acción terapéutica de trastuzumab y lapatinib tiende a ser corta. Aunque algunos pacientes tratados en adyuvancia se curarán probablemente de su cáncer, se prevé que eventualmente una fracción volverá a recaer. Esto sugiere que los tumores adquieren nuevos mecanismos de resistencia a los inhibidores terapéuticos de HER2. La resistencia adquirida, puede ser el resultado de mutaciones adquiridas que prevalecen sobre el mecanismo de acción del agente antitumoral, tales como las mutaciones en el gen PI3K, localizadas más abajo en la cascada HER2, que vuelven a las células insensibles a los efectos de trastuzumab y lapatinib. Esto requeriría un acercamiento terapéutico combinado contra el acontecimiento activador primario (HER2 en este caso) y el mecanismo de resistencia adquirido (PI3K). Hay un mecanismo adicional de resistencia que consiste en la activación de vías compensatorias que permiten a las células “escapar” a los efectos de los agentes terapéuticos. La inhibición de ciertas dianas moleculares o secuencias puede resultar en la activación de vías de señalización compensatorias que impidan la muerte celular.

La combinación de agentes dirigidos contra diferentes objetivos resulta una opción natural para evitar las limitaciones terapéuticas tales como la heterogeneidad tumoral y las múltiples combinaciones posibles de mecanismos de resistencia. Las terapias dirigidas incluyen agentes que afectan a uno o varios mecanismos de acción, e indivi-

duales o múltiples vías de señalización mediante modulación de diferentes dianas moleculares.

Más de 800 fármacos para el cáncer se encuentran en estos momentos en desarrollo clínico, si bien la tasa de éxito para poder sacarlos al mercado, permanece en un rango tan sólo de 5%-8%. Muchos factores pueden contribuir a estas bajas tasas de éxito: el escaso conocimiento científico en cuanto a los factores determinantes de la sensibilidad del fármaco y su resistencia; planes de desarrollo clínico mal concebidos y ejecutados; poblaciones heterogéneas de pacientes y la falta de biomarcadores que identifiquen a los pacientes más susceptibles de beneficiarse de tratamientos específicos; requisitos reglamentarios confusos, contradictorios o gravosos; y la falta de acuerdo entre los médicos, investigadores y los reguladores en cuanto a lo que constituye un beneficio clínico en algunas circunstancias.

Para solucionar estos problemas, respecto del desarrollo de fármacos para el cáncer, debe realizarse un esfuerzo colaborativo entre investigadores clínicos, estadísticos, científicos, reguladores, investigadores de laboratorio, pacientes y la industria, quienes deberían encontrar un consenso alrededor de un objetivo común: traducir los conocimientos sobre la biología del cáncer en productos clínicamente útiles, más seguros y más eficaces para los pacientes.

7. CONCLUSIONES

Los tratamientos dirigidos han supuesto un avance importantísimo en la Oncología, aunque sabemos todavía muy poco sobre su funcionamiento. Debido a este hecho, y con el fin de mejorar la eficacia de estos tratamientos, las líneas prioritarias de investigación deben orientarse en primer lugar a la identificación de los grupos de pacientes con mayor probabilidad de éxito en su tratamiento, determinando los mecanismos moleculares que determinan resistencia primaria

frente a estos agentes; y en segundo lugar, a tratar de comprender el motivo por el cual aquellos tumores que inicialmente son sensibles al tratamiento acaban desarrollando una resistencia.

Comprender el origen genético del cáncer ha facilitado el desarrollo de estos nuevos tratamientos dirigidos. Lo que se conoce como perfil mutacional de un tumor, se considera un indicador clave para seleccionar el tratamiento más adecuado para cada caso, pero existen evidencias que sugieren que la detección de una mutación puede no ser suficiente para seleccionar un tratamiento, dado que sus efectos pueden ser diferentes dependiendo del contexto biológico de la célula tumoral.

Por otro lado, la expresión génica y el perfil mutacional de las células tumorales varían entre diferentes regiones de un tumor, y en los pacientes, los tumores evolucionan en el tiempo, a menudo en respuesta a una presión selectiva ejercida por el tratamiento.

Estas observaciones plantean cuestiones sobre la mejor manera de aplicar los tratamientos dirigidos en la práctica asistencial: ¿es necesaria una biopsia cada vez que deba tomarse una decisión clínica?; ¿es realmente relevante una biopsia para la toma de decisiones clínicas dada la enorme heterogeneidad que probablemente existe en cada tumor?

Además, conocemos que los tumores presentan activación aberrante no solo en una vía de señalización, sino en redes complejas de señalización, lo que nos plantea la cuestión de si debemos aplicar combinaciones de agentes, y, en caso afirmativo, en qué dosis y en qué secuencia, y dirigida frente a qué nodos de la red.

Pero además, para el desarrollo y aprobación del uso de los tratamientos dirigidos es necesario adecuar una metodología de investigación clínica a las necesidades de estos nuevos fármacos.

Un aspecto crucial, especialmente en los ensayos fase III, es la forma en que deberían seleccionarse los pacientes y cuáles son de los que se espera que vayan a beneficiarse de un tratamiento dirigido,

mediante la caracterización adecuada de la diana molecular por un test específico. Debe tenerse en cuenta la heterogeneidad molecular, que puede determinar que estudios falsamente negativos o que pudieran ser de poca potencia y no detecten un nuevo tratamiento verdaderamente eficaz, conduzcan al rechazo de un fármaco potencialmente útil.

Estos nuevos tratamientos abren nuevos retos científicos, asistenciales y económicos para identificar la población diana y, también, sus vías de resistencia.

Finalmente, y al objeto de optimizar los tratamientos que se están aplicando en la actualidad, así como para implementar la investigación clínica con el fin de trasladar los beneficios que de ello se derivan lo mas rápidamente a los pacientes, consideramos de la máxima importancia poner en marcha una serie de actuaciones que lo hagan posible.

En primer lugar las Administraciones responsables de la sanidad pública, deben poner los medios y recursos necesarios para que el costo farmacéutico no sea la excusa que posibilite la existencia de discriminaciones entre los pacientes, independientemente de su estrato social, nivel económico o cultural.

Debe darse un decidido apoyo y reconocimiento a los grupos cooperativos, existentes, depositarios de la investigación independiente y académica. Se ha demostrado fehacientemente la gran capacidad y potencial existente en la investigación clínica en nuestro país, así como la buena predisposición de los enfermos a participar en los ensayos clínicos. Partiendo de estas favorables condiciones, se deben agilizar los trámites de los estudios, tanto a nivel hospitalario como por parte de las administraciones, para que se conviertan en auténticos motores de progreso.

En el cáncer en general, y en el de mama en particular, se ha demostrado que el tratamiento adyuvante aumenta de manera significativa la curación de la enfermedad, por lo que toda agilidad será poca para evitar cualquier retraso en su aplicación a la paciente.

Se impone que en los hospitales se creen equipos multidisciplina-
rios, formados por expertos de las diferentes áreas para reforzar la
individualización de los pacientes. Deben asimismo disponer de cir-
cuitos prioritarios, al tiempo que disponer de mecanismos para eva-
luar los resultados.

Hemos de ser muy conscientes que aquellos hospitales que carez-
can de una buena investigación, quedarán al margen del progreso y
consecuentemente perderán el tren de la competitividad quedando
lejos de la excelencia a que se debe tender. Deben desarrollarse uni-
dades de investigación clínica y traslacional para conseguir de ver-
dad una investigación aplicada.

Finalmente es necesario destacar que los tratamientos a aplicar a los
enfermos, deben ser precedidos de una correcta y veraz información,
única manera de respetar los derechos y la dignidad de los mismos.
El paciente debe poder decidir con total autonomía, sin presiones y
con el conocimiento suficiente salvaguardando con ello sus derechos
y su dignidad.

Hagamos compatible una medicina científicamente avanzada y ple-
namente humanizada. Es del todo necesario y sobre todo, es posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL R; GONZALEZ-ANGULO AM; MYHRE S; CAREY M; LEE JS; LLUCH A; *et al.* Integrative analysis of cyclin protein levels identifies cyclin B1 as a classifier and predictor of outcomes in breast cancer. *Clinical Cancer Research* n° 11, 2009 (15); 3654-3662.
- ALBA E; ALBANELL J; DE LA HABA J; BARNADAS A; CALVO L. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. 2013, *British Journal of Cancer*.
- ALBA E; ROJO F; ROVIRA A; ALBANELL J; *et al.* The use of targeted therapies in Oncology and their impact in the design of clinical trials: Epidermal growth factor receptors 1 and 2 as a paradigm. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141 (4): p. 176-180.
- ALBANELL J; GONZÁLEZ A; RUIZ-BORREGO M; ALBA E; GARCÍA-SAENZ JA; COROMINAS JM; *et al.* Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Annals of Oncology*, 2011. 23 (3): p. 625-631.
- ALBANELL J; ANDREU X; CALASANZ MJ; CONCHA A; COROMINAS JM; LLUCH A; *et al.* Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clinical & Translational Oncology*, 2009; 11 (6): p. 363-375.
- ARRIBAS J; BASELGA J; PEDERSEN K; PARRA-PALAU JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res*. 2011; 71: p. 1515-1519.

- ARTEAGA CL; BASELGA J. Impact of genomics and personalized cancer medicine. *Clin Cancer Res*, 2012; 18: p. 612-618.
- BARTHOLOMEUSZ C; GONZÁLEZ-ANGULO AM; LIU P; HAYASHI N; LLUCH A; *et al.* High ERK protein expression levels correlate with shorter survival in triple-negative breast cancer patients. *Oncologist*, 2012. 17 (6); p. 766-774.
- BASELGA J; CORTÉS J; KIM SB; *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2012; 366: p. 1109-1119.
- BASELGA J; NORTON L; ALBANELL J; KIM YM; MENDELSON J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 1998; 58: p. 2825-2831.
- BERNS K; HORLINGS HM; HENNESSY BT; *et al.* A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*. 2007 Oct; 12 (4): p. 395-402.
- BOSCH A; EROLES P; ZARAGOZA R; VIÑA JR; LLUCH A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36 (3): p. 206-215.
- BUYSE M; SARGENT DJ; GROTHEY A; MATHESON A; DE GRAMONT A. Biomarkers and surrogate end points - the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7 (6): p. 309-317.
- CARMELIET P; JAIN RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000, 14; 407 (6801): 249-57. Review.
- CHAPMAN PB; HAUSCHILD A; ROBERT C *et al.* Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Eng J Med* 2011; 364: 2507-2516.

- CHAU CH; RIXE O; MCLEOD H; FIGG WD. Validation of analytic methods for biomarkers used in drug development. *Clin Cancer Res*. 2008; 14 (19): p. 5967-5976.
- CHIANG AC; MASSAGUE J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med* 2008; 359: 2814-23.
- CHIN L; GRAY JW. Translating insights from the cancer genome into clinical practice. *Nature*. 2008; 452 (7187): p. 553-563.
- CLIMENT J; PÉREZ-LOSADA J; QUIGLEY DA; KIM IJ; DELROSARIO R; LLUCH A; MAO JH; *et al*. Deletion of the *PER3* gene on chromosome 1p36 in recurrent ER-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28 (23); p. 3770-3778.
- CLIMENT J; DIMITROW P; FRIDLYAND J; PALACIOS J; SIEBERT R; *et al*. Deletion of Chromosome 11q predicts response to anthracycline-based chemotherapy in early breast cancer. *Cancer Research*, 2007. 67 (2); p. 818-826.
- CORTÉS J; FUMOLEAU P; BIANCHI GV; PETRELLA TM; LLUCH A; *et al*. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30 (14); p. 1594-1600.
- CORTES J; DI COSIMO S; CLIMENT MA; CORTÉS-FUNES H; LLUCH A; Nonpegylated liposomal doxorubicin(TLC-D99), paclitaxel, and trastuzumab in HER-2-overexpressing breast cancer: a multicenter phase I/II study. *Clinical Cancer Research*, 2009. 15 (1); p. 307-314.
- CREIGHTON CJ; FU X; HENNESSY BT; CASA AJ; ZHANG Y; GONZALEZ-ANGULO AM; LLUCH A; *et al*. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2010; 3 (13): R40-R40.

CROCE CM: Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: p. 502-511.

CUMMINGS J; RAYNAUD F; JONES L; SUGAR R; DIVE C. Fit-for-purpose biomarker method validation for application in clinical trials of anticancer drugs. *Br J Cancer*. 2010; 26; 103 (9): p. 1313-1317.

DALMASES A; GONZÁLEZ I; MENÉNDEZ S; ARPÍ O; COROMINAS JM; SERVITJA S; LLUCH A; ROVIRA A; et al. Deficiency in p53 is required for doxorubicin induced transcriptional activation of NF-kB target genes in human breast cancer. 2013 Nov 23, *Oncotarget* (Epub ahead of print).

DALMASES A; ROJO F; ROVIRA A; ALBANELL J. Uso de tratamientos contra diana en Oncología y su impacto en el diseño de estudios clínicos: los receptores del factor de crecimiento epidérmico 1 y 2 como paradigma. *Med Clin*. 2013; 141 (4): 176-180.

DANCEY JE; BEDARD PL; ONETTO N; HUDSON TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell*. 2012; 148: 409-20.

DE BONO JS; ASHWORTH A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature*. 2010 Sep 30; 467 (7315): p. 543-549.

DI COSIMO S; BENDELL JC; CERVANTES-RUIPEREZ A; et al. A phase I study of the oral mTOR inhibitor ridaforolimus (RIDA) in combination with the IGF-1R antibody dalotuzumab (DALO) in patients (pts) with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, Nº. 15 suppl, 2010: 3008.

DÍAZ RUBIO E. Los retos de la Oncología Médica: un fármaco, un biomarcador. 2013, *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*.

DÍAZ RUBIO E. La investigación trasnacional en la oncología clínica: retos y oportunidades. *Farmacía Hospitalaria*, 2010; 34 (supl. 1): p. 1-7.

- DÍAZ RUBIO E. La nueva oncología médica: introducción. En: E. Díaz Rubio, (editor). *La nueva oncología médica: aportación de la biología molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. You and Us. 2005, p. III-VIII.
- EROLE P; BOSCH A; PÉREZ-FIDALGO AJ; LLUCH A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. 2011, *Cancer Treatment Reviews*.
- EROLE P; BOSCH A; BERMEJO B; LLUCH A. Mechanisms of resistance to hormonal treatment in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2010; 12 (4): p. 246-252.
- FAN C; OH DS; WESSELS L; *et al*. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 10; 355 (6): p. 560-569.
- FARREL A. A close look at cancer. *Nature Medicine* 2011; 17: 262-265.
- FERLAY J; AUTIER P; BONIOL M; HEANUE M; COLOMBET M; BOYLE P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar; 18 (3): p. 581-592.
- FERRARA N; KERBEL RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438: p. 967-974.
- FOEKENS JA; ATKINS D; ZHANG Y; *et al*. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 10; 24 (11): 1665-71.
- GARCÍA SAENZ JA; BUENO C; SANPEDRO T; DÍAZ-RUBIO E. En: E. Díaz Rubio (editor). *La nueva oncología médica: aportación de la biología molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. Tomo IV, You and Us. 2006, p. 1-124.
- GARNETT MJ; EDELMAN EJ; HEIDORN SJ; GREENMAN CD; DASTUR A; LAU KW; *et al*. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature*. 2012; 483: p. 570-575.

GIANNI L; DAFNI U; GELBER RD; *et al.* Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (3): p. 236-244.

GIANNI L; PIENKOWSKI T; IM YH; ROMAN L; TSENG LM; LIU MC; LLUCH A; *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multi-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncology*, 2011; 1 (13): p. 1-25.

GIANNI L; EIERMANN W; SEMIGLAZOV V; MANIKHAS A; LLUCH A; TJULANDIN S; *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010; 9712 (375): p. 377-384.

GIANNI L; BASELGA J; EIERMANN W; GUILLEM V; SEMIGLAZOV V; LLUCH A; *et al.* Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 15 (27): p. 2474-2481.

GIRISH S; GUPTA M; WANG B; LU D; KROP IE; VOGEL CL; BURRIS III HA; LORUSSO PM; YI JH; SAAD O; TONG B; CHU YW; HOLDEN S; JOSHI A. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012; 69: p. 1229-1240.

GONZÁLEZ-ANGULO AM; HENNESSY BT; MERIC-BERNSTAM F; SAHIN A; LLUCH A; *et al.* Functional proteomics can define prognosis and predict pathologic complete response in patients with breast cancer. *Clinical Proteomics*, 2011; 1 (8): p. 1-11.

- GONZÁLEZ-ANGULO AM; FERRER-LOZANO J; STEMKE-HALE K; SAHIN A; LIU S; LLUCH A; *et al.* PI3K pathway mutations and PTEN levels in primary and metastatic breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2011; 6 (10): p. 1093-1101.
- GONZÁLEZ-ANGULO AM; HENNESSY BT; MILLS GB. Future of personalized medicine in oncology: a systems biology approach. *J Clin Oncol.* 2010; 1; 28 (16): p. 2777-2783.
- GRADISHAR WJ. Her2 therapy. An abundance of riches. *New Eng J Med*, 2012; 366: 176-178.
- GUARNERI V; CONTE P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist.* 2009; 14 (7): p. 645-656.
- GUILLEM VM; COLLADO M; TEROL MJ; LLUCH A; TORMO M.; *et al.* “The “El Alamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain.”, *Leukemia*, 2007; 7 (8): 508-518.
- HABER DA; GRAY N; BASELGA J. The evolving war on cancer. *Cell* 2011; 145: 19-24.
- HANAHAN D; WEINBERG RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: p. 646-674.
- HANAHAN D; WEINBERG RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: p. 57-70.
- HATZIS C; PUSZTAI L; VALERO V; BOOSER DJ; ESSERMAN L; LLUCH A; *et al.* A genomic predictor of response and survival following taxane-anthracycline chemotherapy for invasive breast cancer. *JAMA-Journal of the American Medical Association*, 2011; 18 (305): p. 1873-1881.
- HAYASHI N; IWAMOTO T; GONZALEZ-ANGULO AM; FERRER-LOZANO J; LLUCH A; *et al.* Prognostic impact of phosphorylated HER-2 in

- HER-2+ primary breast cancer. *Oncologist*, 2011; 7 (16): p. 956-965.
- HENNESSY BT; GONZÁLEZ-ANGULO AM; STEMKE-HALE K; *et al.* Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res.* 2009; 15; 69 (10): p. 4116-4124.
- HENNESSY BT; SMITH DL; RAM PT; LU Y; MILLS GB. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005; 4 (12): 988-1004. Review.
- HIGGINS MJ; BASELGA J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest* 121: p. 3797-3803, 2011.
- KENNECKE H; YERUSHALMI R; WOODS R; *et al.* Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010; 10; 28 (20): p. 3271-3277.
- KERBEL RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358: p. 2039-2049.
- KOPPENOL WH; BOUNDS PL; DANG CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11 (5): p. 325-337.
- KREIKE B; VAN KOUWENHOVE M; HORLINGS H; *et al.* Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9 (5): R65.
- LA THANGUE NB; KERR D. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nature Reviews* 2011; 8: p. 587-596.
- LANDER ES; LINTON LM; BIRREN B; *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 15; 409 (6822): p. 860-921.
- LEWIS PHILLIPS GD; LI G; DUGGER DL; CROCKER LM; PARSONS KL; MAI E; *et al.* Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-

- DM1, an antibodycytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008; 68: p. 9280-9290.
- LLUCH A; CHRIVELLA I; INSA A. Neoadjuvant treatment in breast cancer. *Cancer & Chemotherapy Reviews*, 2007; 2 (2): p.133-141.
- LoRUSSO PM; BOERNER SA; SEYMOUR L. An overview of the optimal planning, design, and conduct of phase I studies of new therapeutics. *Clin Cancer Res.* 2010; 15; 16 (6): p. 1710-1718.
- MAITLAND ML; SHILSKY RL. Clinical trials in the era of personalized oncology. *CA J Clin*; 2011; 61: p. 365-381.
- MANNING G; WHYTE DB; MARTINEZ R; HUNTER T; SUDARSANAM S. The Protein Kinase Complement of the Human Genome. *Science*, 2002; 298: p. 1912-1934.
- MARTÍNEZ-GARCÍA M; BANERJI U; ALBANELL J; BAHLEDA R; DOLLY S; KRAEBER-BODÉRE F; ROJO F; ROUTIER E; GUARIN E; XU ZX; RUEGER R; TESSIER JJ; SHOCHAT E; BLOTNER S; NAEGELEN VM; SORIA JC. First-in-human, phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RO5126766, a first-in-class dual MEK/RAF inhibitor in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012; 1; 18 (17): p. 4806-4819.
- MARTINI M; VECCHIONE L; SIENA S; TEJPAR S; BARDELLI A. Targeted therapies: how personal should we go? *Nature Reviews*, 2012; 9: p. 87-97.
- MARTY M; COGNETTI F; MARANINCHI D; SNYDER R; *et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 1; 23 (19): p. 4265-4274.
- MERIC-BERNSTAM F; CHEN H; AKCAKANAT A; DO K-A; LLUCH A; *et al.* Aberrations in translational regulation are associated with poor

- prognosis in hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2012; 5 (14): p. R138-R138.
- MILES DW; ROMIEU G; DIERAS V; CHEN D; DUENNE A; O'SHAUGHNESSY J. Meta-Analysis of patients (pts) previously treated with taxanes from three randomized trials of bevacizumab (bv) and first-line chemotherapy as treatment for metastatic breast cancer (MBC) *Ann Oncol* (2010) 21(suppl 8): Abstract 279PD.
- MILLER K; WANG M; GRALOW J; *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 27; 357 (26): p. 2666-2676.
- MONTAGUT C; DALMASES A; BELLOSILLO B; CRESPO M; PAIRET S; IGLESIAS M; *et al.* Identification of a mutation in the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med.* 2012; 18: p. 221-223.
- MORABITO A; DI MAIO M; DE MAIO E; NORMANN N; PERRONE F. Methodology of clinical trials with new molecular-targeted agents: Where do we stand? *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 7: vii; p. 128-131.
- NAGORE E; MONTORO A; GARCÍA-CASADO Z; BOTELLA-ESTRADA R; INSA A; LLUCH A; *et al.* Germline mutations in CDKN2A are infrequent in female patients with melanoma and breast cancer. *Melanoma Research*, 2009; 4 (19): p. 211-214.
- NGUYEN DX; BOS PD; MASSAGUE J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 274-84.
- OU SH. Crizotinib: a novel and first-in-class multitargeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond. *Drug Design, Development and Therapy*, 2011; 5: p. 471-485.
- PADUA D; MASSAGUE J. Roles of TGFbeta in metastasis. *Cell Res* 2009; 19: p. 89-102.

- PAIK S; SHAK S; TANG G; *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen treated node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004; 30; 351 (27): p. 2817-2826.
- PALACIOS J; ANDREU X; CALASANZ JM; CONCHA A; COROMINAS JM; GARCÍA-CABALLERO T; LLUCH A, *et al.* Recomendaciones para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Revista Española de Patología*, 2009; 1 (42): p. 3-16.
- PARKER JS; MULLINS M; CHEANG MC; *et al.* Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009; 10; 27 (8): p. 1160-7.
- PEINADO H; OLMEDA D; CANO A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer* 2007; 7: p. 415-428.
- PEROU CM; SØRLIE T; EISEN MB; VAN DE RIJN M; *et al.* Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000; 17; 406 (6797): p. 747-752.
- PICCART-GEHBART MJ; PROCTER M; LEYLAND-JONES B; *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 20; 353 (16): 1659-1672.
- PINEDA B; GARCÍA-PÉREZ MÁ; CANO A; LLUCH A; EROLES P. Associations between aromatase CYP19 rs10046 polymorphism and breast cancer risk: from a case-control to a meta-analysis of 20.098 subjects. *Plos One*, 2013; 1(8): p. e53902-e53902.
- PRAT A; PARKER JS; KARGINOVA O; *et al.* Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010; 2; 12 (5): p. R68.
- PRAT A; PEROU CM. Mammary development meets cancer genomics. *Nat Med.* 2009; 15 (8): p. 842-844.

- RODRIGUES P; FURRIOL J; TORMO E; BALLESTER S; LLUCH A; EROLES P. The single-nucleotide polymorphisms +936 C/T VEGF and -710 C/T VEGFR1 are associated with breast cancer protection in a Spanish population. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012; 2 (133): p. 769-778.
- RODRIGUES P; FURRIOL J; BERMEJO B; CHAVES FJ; LLUCH A; EROLES P. Identification of candidate polymorphisms on stress oxidative and DNA damage repair genes related with clinical outcome in breast cancer patients. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2012; 12 (13): p. 16500-16513.
- ROJO F; GARCÍA-PARRA J; ZAZO S; TUSQUETS I; FERRER-LOZANO J; MENÉNDEZ S; EROLES P; LLUCH A; *et al.* Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer. *Annals of Oncology*, 2011; 5 (23): p. 1156-1164.
- ROMOND EH; PÉREZ EA; BRYANT J; SUMAN VJ; GEYER JR CE; DAVIDSON NE; *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1673-84.
- SANT M; FRANCISCI S; CAPOCACCIA R; VERDECCHIA A; ALLEMANI C; BERRINO F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2006; 15; 119 (10): p. 2417-2422.
- SCHREIBER SL; SHAMJI AF; CLEMONS PA; HON C; KOEHLER AN; MUNOZ B; *et al.* Towards patient-based cancer therapeutics. *Nat Biotechnol*. 2010; 28: p. 904-906.
- SHAW AT; YEAP BY; SOLOMON BJ; *et al.* Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*; 2011; 12: p. 1004-1012.
- SLAMON DJ; LEYLAND-JONES B; SHAK S; *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 15; 344 (11): p. 783-792.

- SLAMON DJ; CLARK GM; WONG SG; LEVIN WJ; ULLRICH A; MCGUIRE WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987, 9, 235 (4785): p. 177-182.
- SØRLIE T; TIBSHIRANI R; PARKER J; *et al*. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 8; 100 (14): p. 8418-8423.
- SØRLIE T; PEROU CM; TIBSHIRANI R; *et al*. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 11; 98 (19): p. 10869-10874.
- STEMKE-HALE K; GONZALEZ-ANGULO AM; LLUCH A; NEVE RM; KUO WL; DAVIES M; CAREY M; HU Z; GUAN Y; SAHIN A; SYMMANS WF; PUSZTAI L; NOLDEN LK; HORLINGS H; BERNS K; HUNG MC; VAN DE VIJVER MJ; VALERO V; GRAY JW; BERNARDS R; MILLS GB; HENNESSY BT. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res*. 2008; 1; 68 (15): p. 6084-6091.
- STEWART SA; WEINBERG RA. Telomeres: cancer to human aging. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: p. 531-557.
- STRATTON MR. Exploring the genomes of cancer cells: progress and promise. *Science*. 2011; 25; 331 (6024): p. 1553-1158.
- STRATTON MR; CAMPBELL PJ; FUTREAL PA. The cancer genome. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2011; 8: p. 696–698.
- STRATTON MR; CAMPBELL PJ; FUTREAL PA; *et al*. The cancer genome. *Nature*, 2009; 458: p. 719-724.
- TABCHY A; VALERO V; VIDAURRE T; LLUCH A; GÓMEZ H; *et al*. Evaluation of a 30-gene paclitaxel, fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy response predictor in a multicenter randomized trial in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 2010; 21 (16): p. 5351-5361.

- TRAN B; DANCEY JE; KAMEL-REID S; *et al.* Cancer genomics: Technology, discovery and translation. *J Clin Oncol*, 2012; 30: p. 647-660.
- UNTCH M; GELBER RD; JACKISCH C; PROCTER M; BASELGA J; BELL R; CAMERON D; LLUCH A; *et al.* Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Annals of Oncology*, 2008; 6 (19): p. 1090-1096.
- VAN DE VIJVER MJ; HE YD; VAN'T VEER LJ; DAI H; *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 19; 347 (25): p. 1999-2009.
- VASUDEVAN KM; BARBIE DA; DAVIES MA; RABINOVSKY R; LLUCH A; *et al.* AKT-independent signaling downstream of oncogenic PIK3CA mutations in human cancer. *Cancer Cell*, 2009; 1 (16): p. 21-32.
- VENTER JC; ADAMS MD; MYERS EW; *et al.* The sequence of the human genome. *Science*. 2001; 16; 291 (5507): p. 1304-1351.
- VINCENT T; NEVE EP; JOHNSON JR; KUKALEV A; ROJO F; ALBANELL J; PIETRAS K; VIRTANEN I; PHILIPSON L; LEOPOLD PL; CRYSTAL RG; DE HERREROS AG; MOUSTAKAS A; PETERSSON RF; FUXE J. A SNAIL1-SMAD3/4 transcriptional repressor complex promotes TGF-beta mediated epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol* 2009; 11: p. 943-950.
- WANG Y; KLIJN JG; ZHANG Y; *et al.* Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005; 19-25; 365 (9460): p. 671-679.
- WORKMAN P; ABOAGYE EO; CHUNG YL; GRIFFITHS JR; HART R; LEACH MO; MAXWELL RJ; MCSHEEHY PM; PRICE PM; ZWEIT J; Cancer Research UK Pharmacodynamic/Pharmacokinetic Technologies Advisory Committee. Minimally invasive pharmacokinetic and pharmacodynamic technologies in hypothesis-testing clinical trials of innovative therapies. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 3; 98 (9): p. 580-598.

YAP TA; SANDHU SK; WORKMAN P; DE BONO JS. Envisioning the future of early anticancer drug development. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10 (7): p. 514-523.

YAUCH RL; SETTLEMAN. Recent advances in pathway-targeted cancer drug therapies emergin from cancer genome analysis. *Current Opinion in Genetics and Development*, 2012; 22: p. 1-5.

ZARAGOZÁ R; TORRES L; GARCÍA C; EROLES P; CORRALES F; BOSCH A; LLUCH A; VIÑA J; *et al*. Nitration of cathepsin D enhances its proteolytic activity during mammary gland remodelling after lactation. *Biochemical Journal*, 2009; 2 (419): p. 279-288.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR.

D. Antonio Llombart Bosch

EXCMOS. E ILMOS SRS. ACADÉMICOS,
EXCMAS. E ILMAS. SRAS. ACADÉMICAS,
SEÑORAS Y SEÑORES,

SIEMPRE REPRESENTA UNA GRAN DISTINCIÓN y también un honor el ser elegido por un nuevo académico como responsable para pronunciar la contestación a su discurso de entrada en esta digna corporación.

En el día hoy esta consideración tiene un significado más particular ya que uno mi condición de académico a la de presidir esta institución a la que hoy se incorpora la profesora Ana Lluch en el sillón número 40 dando continuidad a la especialidad de Oncología.

Mis primeras palabras son de felicitación por el magnífico discurso que la nueva académica ha pronunciado y también a quienes patrocinaron su propuesta, los académicos de número Dr. Rafael Carmena, Dr. Fernando Bonilla y Dra. Carmen Leal. También quiero resaltar el carácter unánime que refrendó su elección por todos los miembros de la institución. Ello muestra el alto grado de respeto y admiración que todos tenemos hacia la personalidad científica y humana de la Dra. Ana Lluch.

El sillón que hoy ocupa la nueva académica tiene una tradición científica de primer nivel en la RAMCV por cuanto previamente fue ocupado por tan distinguidas personalidades como fueron los académicos profesores José Martí Mateu y Javier García-Conde Brú.

El Prof. José Martí Mateu sería continuador de la tradición familiar médica y universitaria ya que su padre el Prof. Jose Martí Pastor, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de esta Facultad de Medicina fue también presidente de esta Real Academia de Medicina. Su hijo,

a quien nos referimos en esos momentos, ocuparía la Cátedra de Fisiología de esta misma Facultad de Medicina y desarrollaría una importante labor durante más de treinta años en nuestra institución ocupando en ella varios cargos de responsabilidad.

La personalidad del Prof. Javier García-Conde Bru, está viva en nuestra memoria más reciente por cuanto une una distinguida relación con la RAMCV en su condición de Académico honorífico a la de haber ocupado durante numerosos años la Cátedra de Oncología y dirigido el Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Clínico Universitario de esta Universidad. Su paso por la RAMCV está acreditado con las importantes actividades y aportaciones científicas que han quedado impresas en los Anales de la institución. Él también pertenece a una distinguida estirpe de médicos y profesores de la Universidad y por ello quiero recordar en este momento a su padre el Prof. Javier García-Conde Gómez, quien presidió durante años esta RAMCV.

La profesora Ana Lluch es digna continuadora de la escuela de oncología valenciana que con tanta brillantez iniciara como especialidad su predecesor y maestro en los años 80 en esta Universidad, cuando nació este área de conocimiento desgranándose del tronco común de la medicina interna como una nueva especialidad clínica.

La Oncología es una adquisición reciente y sin embargo, se ha transformado en pocos años en una especialidad clave de la moderna medicina al tener que hacer frente a una enfermedad, que perdida durante años en las frondosas ramas de la medicina interna, se enfrenta hoy con muy numerosas manifestaciones clínicas de igual raíz patogénica pero con muy distintas aproximaciones diagnósticas, anatomoclínicas y terapéuticas que resultan extremadamente complejas. También se añaden a ella las perspectivas próximas y más futuras de una biología y genética molecular que aúnan las materias de conocimiento básicas de laboratorio con la clínica y la cama del enfermo. Es sin lugar a dudas el banco de ensayo de una nueva medicina multidisciplinaria que está orientada hacia la aproximación personalizada del diagnóstico, pronóstico y tratamiento

del cáncer tal y como la empezamos a vivir en estos momentos y que va a servir para construir el nuevo edificio de la medicina del siglo XXI también con otras especialidades.

Como van a tener la oportunidad de conocer a continuación el *Curriculum vitae* de la Dra. Ana Lluç es un ejemplo de lo que comentamos, habiéndose sabido formar, informar y ejercer una extraordinaria vida académica, profesional y universitaria de primer rango que la acreditan como una de las especialistas más destacadas de la moderna oncología en España.

Comentarios al CV de la Dra. Ana Lluç

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universitat de València. Obtuvo el Grado de licenciatura en 1978 y el de doctora en Medicina y Cirugía en 1985 en la misma Universitat valenciana habiendo defendido su tesis doctoral dirigida por el Prof., Javier García-Conde Bru con la calificación Apto *cum laude*. También fue Premio Extraordinario de Doctorado, del curso 1984-1985.

Obtuvo el título de Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia (MIR 1978-1982), concedido según Orden Ministerial de fecha 15 de noviembre de 1984, habiendo efectuado su formación en el Hospital Clínico de Valencia en su Servicio de Hematología y Oncología. Recibió el título ministerial de Médico Especialista en Oncología en 1987, que sería posteriormente ratificado por la European Certification on Medical Oncology de la European Society for Medical Oncology (ESMO) en Londres en 1989.

Desde el primer momento inició una brillante carrera universitaria con dedicación a tiempo completo desempeñando sucesivamente los cargos de Profesora Ayudante de clases prácticas, adscrita a Medicina en la Facultad de Medicina de la Universitat de València entre 1983 y 1986 para pasar a ocupar el puesto de Profesora Titular de Universidad, adscrita al mismo área de conocimiento. En el año 2012 fue nombrada Catedrática de Oncología en esta misma Universidad.

Complementariamente aúna su labor docente con la asistencial en el mismo Servicio que se formara como especialista ocupando sucesivamente los puestos de Médico Interno y Residente (Hematología y Hemoterapia), de Facultativo Especialista (Hematología y Hemoterapia) en 1985 y como Facultativo Especialista (Hematología/Oncología) hasta 1995, en que es nombrada Jefe de Sección (Hematología/Oncología) cargo que ocupa hasta 2006 en que alcanza el puesto de Jefe de Servicio (Hematología/Oncología) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que continua ocupando en la actualidad.

Su orientación científica y asistencial se dirige desde el principio al estudio de los factores hormonales relacionados con el cáncer y particularmente con el cáncer de mama responsabilizándose de la Coordinación del área de cáncer de mama tanto en su vertiente asistencial como investigadora desde 1985 y la puesta en marcha de la determinación de receptores hormonales en el HCUV en 1982, Durante varios años realizó la determinación de receptores hormonales para los hospitales públicos de la Comunidad Valenciana. Resumidamente podemos señalar que en su laboratorio se efectuarían un total de 5.676 determinaciones de receptores de estrógenos y de progesterona mediante técnicas bioquímicas con carbón dextrano. La introducción de nuevas metodologías en la detección de estos receptores como fue la inmunohistoquímica hizo que se orientase hacia otras facetas de la investigación del cáncer.

Dentro de ellas se encuentra la creación y coordinación de las actividades de oncología médica en los hospitales dependientes, como área de referencia, del Hospital Clínico Universitario de Valencia atendiendo a pacientes oncológicos en consultas externas, interconsultas de otras especialidades médicas, así como, creación y puesta en funcionamiento del Hospital de Día para administración de tratamientos oncológicos específicos.

Desarrolló desde junio de 2009 un programa piloto de “circuito rápido oncológico: CRO” de remisión de propuestas de pacientes con síntomas de sospecha de cáncer desde Atención Primaria a Oncología

para su distribución al especialista encargado de cada patología tumoral.

Fue nombrada experta de la Agencia Valenciana de Salud en Segunda Opinión Médica en Oncología y llevó la coordinación de las actividades del grupo “Oncología - Hospital Clínico” de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer.

Desde el año 1982 ha participado en el desarrollo de numerosos ensayos clínicos fase II y III en el Servicio de Hematología y Oncología Médica, en concreto sobre el cáncer de mama, dirigidos a establecer nuevas pautas de tratamiento de quimio/hormonoterapia, tanto en estadios iniciales como en cáncer avanzado, así como el desarrollo de nuevas moléculas biológicas (fármacos dirigidos a dianas específicas), y en estudios epidemiológicos y de quimioprevención. En los últimos años ha participado en el desarrollo de ensayos clínicos fase I que permiten valorar nuevos fármacos por primera vez en pacientes, así como estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que permitirán ampliar las estrategias de tratamiento disponibles.

En este contexto ha emprendido varias líneas de investigación en oncología clínica que podemos resumir:

- Epidemiología del cáncer de mama.
- Desarrollo de estrategias de prevención.
- Biología del cáncer de mama hormonosensible.
- Desarrollo de estrategias en hormonoterapia.
- Desarrollo clínico y optimización de nuevos agentes citotóxicos.
- Estudio de biomarcadores en cáncer de mama.
- Factores pronósticos y modelos predictivos de respuesta a tratamiento.
- Tratamientos dirigidos a dianas moleculares.

Numerosas publicaciones atestiguan el valor y la eficacia de esta orientación científica.

Actualmente coordina y dirige la Unidad de Investigación en Biología del Cáncer de Mama, del Servicio de Oncología del Hospital Clínico Universitario, perteneciendo a la Fundación del Hospital Clínico (INCLIVA).

Las líneas de investigación que está desarrollando actualmente, van dirigidas a identificar y evaluar biomarcadores moleculares, que puedan servir como factores pronóstico y predictivos de respuesta terapéutica en el cáncer de mama. Estos factores biológicos nos permitirán estratificar a las pacientes en grupos pronósticos diferentes y que puedan ser tratadas de forma más individualizada.

Otra línea de investigación es la búsqueda de dianas terapéuticas, y nuevos tratamientos dirigidos frente a ellas. Las áreas de prioridad son la patología molecular, el desarrollo de nuevos medicamentos, farmacodinámica y farmacogenética, así como, estudios en pacientes, a través de ensayos clínicos, que prueben la eficacia y seguridad de dichos tratamientos, incluyendo en los mismos, estudios de biomarcadores moleculares.

Estas líneas de investigación están orientadas a la enfermedad y se intenta combinar el esfuerzo de investigadores y clínicos de diferentes áreas del conocimiento, (biólogos, patólogos, etc.) para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Ello le ha llevado a colaborar con diversos grupos de trabajo de diferentes áreas de investigación y de diferentes instituciones, como son:

Colaboraciones nacionales

El grupo de Cáncer de mama del HCUV y el grupo del Dr. Albanell (IMIM-Hospital del Mar) han colaborado desde hace 10 años. En el año 1999 desarrollaron un proyecto FIS coordinado con resultados que sirvieron de base para estudios posteriores muy relevantes en el campo de HER2. En el año 2006 se otorgó un FIS coordinado de los dos grupos, enfocado al estudio de NF-kB en series amplias de cáncer de mama y su potencial valor clínico (PI061513-FIS-06).

Actualmente está en vigor un proyecto FIS coordinado (PS09/01700) de los dos grupos junto con el Dr. Rojo (Servicio de Patología de la Fundación Jiménez Díaz) sobre MKPs como factores predictivos y posible diana terapéutica.

El grupo de la Dra. Lluch también está colaborando con el grupo del Dr. Viña (Dpto. Bioquímica, Universidad de Valencia) en el estudio del óxido nítrico en la glándula mamaria y sus implicaciones en cáncer de mama. Actualmente está en vigencia un proyecto conjunto financiado por la Fundación Gent x Gent.

Colaboraciones internacionales

La Dra. Lluch colabora activamente desde hace años con grupos del MD. Anderson (Dr. Symmans y Dra. González-Angulo, Department of Breast Medical Oncology).

Actualmente existen varias líneas de investigación: estudios sobre el cambio del estatus de HER2 en la terapia neoadyuvante con Herceptin, determinación de mutaciones en cáncer de mama (PTEN, Ras, Raf, PI3K, Akt...) y validación de nomogramas predictivos de respuesta patológica completa y supervivencia libre de metástasis tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.

También se ha establecido una colaboración con el grupo del Dr. Allan Balmain (UCSF Comprehensive Cancer Center, University of California), en estudios de perfiles genómicos para predicción de la respuesta al tratamiento quimioterápico en cáncer de mama y estudio del papel de la alteración de ritmos circadianos en la carcinogénesis mamaria y en la resistencia a hormonoterapia. Fruto de esta colaboración, una integrante de su grupo de investigación con un contrato para Formación Sanitaria Especializada Río Hortega (2009-2011) ha realizado una estancia de 8 meses en el mencionado centro para profundizar en la formación en investigación básica y traslacional.

Nos podemos preguntar, ¿cuál es el fruto objetivo de estas investigaciones?

Señalemos en primer lugar que ha dirigido un total de 21 tesis doctorales y todas fueron calificadas con apto o sobresaliente *cum laude*. Si se consideran lo doctorandos formados bajo su dirección encontramos que la mayoría de los oncólogos clínicos que actualmente desempeñan la labor asistencial en la Comunidad de Valencia son discípulos suyos.

Pero además la ANECA le ha reconocido 4 tramos de investigación.

Merece la pena detenerse en esta faceta investigadora de la nueva académica que posee un factor de impacto ISI (*Journal Citation Reports*) sumativo 2.378 citaciones por 104 artículos publicados en revistas internaciones de alto impacto como son: *New England Journal of Medicine*, *Journal of Clinical Oncology*, *Cancer Research*, *Annals of Oncology*, *Journal of the National Cancer Institut*, por no citar sino algunas de las más significativas. Todo ello alcanza una demostrativa valoración de F.I. (*JCR*) de 713,35.

Como ocurre reiteradamente en los publicaciones efectuadas en revistas nacionales en su gran mayoría carecen de factor de impacto reconocido a nivel de los índices bibliométricos internacionales Hay sin embargo que resaltar, que la Dra. Ana Lluch ha publicado también un total de 69 artículos científicos en revistas editadas en español bien de tipo divulgativo o también científico.

Otra importante faceta, que no podemos detenernos pero tampoco podemos olvidar, es su participación en numerosos “Documentos de Consenso” a nivel nacional así como en quince libros de la especialidad como responsable editora y en 50 como autora o coautora de diversos capítulos. Resulta materialmente imposible abarcar la extensa participación a congresos nacionales o internacionales en los que participa como ponente, conferenciante invitada o presentando comunicaciones en forma oral o de póster junto con el numeroso grupo de colaboradores que en la actualidad trabajan en su equipo clínico y de investigación básica.

Tampoco debemos cerrar esta rápida visión de la nueva académica sin señalar otros méritos científicos como son el ser editora-jefe de la *Revista de Senología y Patología Mamaria* y miembro del comité editorial de las siguientes revistas: *Cancer & Chemotherapy*, *Seminars in Oncology*, y la edición española *Revisiones en Cáncer, Oncología y Neoplasia*. También desde el año 2000 es miembro del Consejo Asesor de Oncología Española de la revista *The Oncologist*. Asesora editorial de la revista *Clinical & Translational Oncology* y editora de la *Revista Multidisciplinar de Cáncer de Mama*.

Indiquemos que además pertenece como miembro de número a las siguientes sociedades científicas: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Internacional de Senología (SIS), Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), y la Federación Española de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO).

También es requerida como evaluadora de artículos científicos de las revistas: *Annals of Oncology*, *Clinical & Translational Oncology*, y *Current Opinion in Oncology*.

Este rico acervo científico no sería más que una simple enumeración de datos si detrás de ellos no estuviera el espíritu humano que engrandece la figura profesional y del que podemos dar fe por nuestro prologado conocimiento de la nueva académica con quien hemos convivido durante nuestros años de actividad profesional en el mismo Hospital Universitario y Facultad de Medicina. La Dra. Ana Lluch no solo es grande por su labor asistencial y científica sino particularmente por la vertiente humana que la dignifica como uno de los valores más distinguidos de la medicina valenciana en el momento presente.

Comentarios al discurso

La medicina personalizada orientada al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer se perfila como el último logro de la medici-

na del siglo XXI. Ella es especialmente válida cuando se refiere a procesos neoplásicos como es el cáncer de mama que afecta en nuestro país anualmente a más de 25.000 mujeres y sigue siendo no solo la primera causa de morbilidad femenina sino también la primera causa de mortalidad neoplásica. Los logros alcanzados con el rastreo poblacional y las mejoras diagnósticas y terapéuticas han hecho disminuir esta mortalidad que, sin embargo, persiste demasiado elevada para los estándares deseables de tasas de supervivencias poblacionales en cáncer.

Hoy la nueva académica nos ha dado a conocer las nuevas perspectivas de la biología y terapéutica del cáncer de mama, que resultan muy esperanzadoras y se perfilan como realidades a alcanzar ya como un logro cercano.

Así la medicina personalizada es el sueño de cualquier oncólogo y las expectativas legítimas de todos los pacientes de cáncer, en donde el tratamiento se adaptaría a las características específicas del cáncer de cada persona. La doctora Martine Piccart del Instituto Jules Bordet en Bruselas defiende que para materializarse este logro se precisa poner en marcha mayores esfuerzos de investigación colaborativa así como una revolución en la sociología de la investigación médica. Es preciso alejarse de los proyectos de investigación a pequeña escala, basados en metas específicas a corto plazo donde los datos son a menudo mantenidos en secreto, y entrar en una era de ciencia utilizando equipos de automatización y amplio intercambio de datos entre diversos equipos científicos.

Como hemos también aprendido esta tarde en boca de la Dra. Ana Lluch, existe una enorme brecha, entre el creciente conocimiento del complejo panorama de biología molecular del cáncer y la lentitud con la que se están encontrando indicadores clínicamente útiles, los llamados biomarcadores, que se necesitaría utilizar para atacar de modo aún más selectivo la enfermedad.

El Instituto Nacional de Salud (USA) define a un biomarcador como aquella técnica que permite medir y evaluar con objetividad un indicador de determinado proceso normal o patológico así como la res-

puesta ante una intervención terapéutica específica (De Gruttola, V.G., *et al.*, Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin. Trials*, 485-502, 2001) En orden de considerar un biomarcador útil en el contexto clínico, este debe proporcionar una neta ratio entre el riesgo/beneficio y servir para facilitar decisiones clínicas estando además disponible de modo eficiente y siendo económicamente costo/efectivo. También debe estar soportado por plataformas tecnológicas utilizando muestras biológicas que sean obtenibles fácilmente (Hodgson, D.R., *et al.*, Biomarkers in oncology drug development. *Mol. Oncol.*, 2009, 3(1) 24-32).

Técnicamente los biomarcadores pueden dividirse en diagnósticos, pronósticos y predictivos. Como hemos visto por el discurso de la Dra. Lluch la mayoría de los biomarcadores estudiados en el cáncer de mama tienen un carácter pronóstico proveyendo información sobre la posible evolución de la enfermedad en función de las terapéuticas standards hoy utilizadas pero todavía son escasos aquellos que ofrecen naturaleza predictiva en base a una terapéutica utilizable.

En consecuencia, en la actualidad nos encontramos con serios retos en la práctica clínica, incluyendo tanto sobre-tratamientos inadecuados por exceso con una alta toxicidad, como por el contrario la prescripción de terapias ineficaces. El caso que hemos oído del fármaco Trastuzumab es un ejemplo de esta circunstancia. Mientras que este agente es considerado como la 'estrella' de fármacos dirigidos a la vista de su impacto positivo en la supervivencia del cáncer de mama, los oncólogos saben que más del 50% de todas las pacientes con cáncer de mama carecen de expresión del receptor c-erB/2 lo que hace que la droga no beneficie a este gran grupo de enfermas. Tanto la Famotidina como los inhibidores de las aromatasas, bloqueando receptores y controlando la síntesis de estrógenos y progesterona continúan siendo el arma más eficaz en el otro grupo de pacientes RES positivos, es decir en los grupos luminal A y luminal B, si bien sus respuestas no siempre son las esperadas y deseables. Añadamos a ello el grupo, conocido como triple negativo para comprender que los nuevos ensayos en curso, tratados con detalle en su

exposición, son imprescindibles para un manejo más adecuado de la enfermedad.

Es cierto y muy esperanzador que en los últimos 15 años hemos sido testigos del desarrollo de diferentes pruebas moleculares detectando alteraciones génicas del cáncer de mama, varias de las cuales han mostrado capacidad robusta para predecir la evolución de la enfermedad. Es decir, sirven para identificar nuevos subgrupos de mujeres con ciertos tipos de carcinomas mamarios que es muy poco probable que experimentarían una recurrencia si se tratasen solamente con terapia hormonal. Dos de ellos, como hemos oído por la nueva académica, el Mammaprint y OncotypeDX, se están experimentando ya con carácter prospectivo buscando la confirmación de su eficacia clínica en los dos grandes ensayos, MINDACT, respaldado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, y TAILORx, respaldado por el Instituto Nacional del Cáncer con sede en USA. De esta forma se espera demostrar que no sería necesario dar quimioterapia a determinados subgrupos de pacientes con cáncer de mama. Aunque ya está muy avanzada, su validación definitiva se espera para los años 2015 y 2016.

Pero además los tratamientos contra el cáncer podrían cambiar radicalmente en los próximos años, si se logra controlar la tecnología que ciertas nuevas vías de aproximación perfilan como realistas en estos momentos:

La proteómica con técnicas de “Multiple reaction monitoring (MRM)” *monitoreo de reacciones múltiples*, es un modo de detección selectiva de proteínas plasmáticas o séricas mediante espectrometría de masas que nace a modo de puente entre los marcadores tumorales séricos considerados en la actualidad ya como clásicos (ACE, P120, ectra) y la posibilidad de cuantificar simultáneamente numerosas proteínas circulantes, secretadas por las células neoplásicas y validadas en la clínica de enfermos con metástasis o recidivados (Hunter JM, Paramithiotis E. Protein biomarker quantification by mass spectrometry. *Expert Opin. Med. Diagn.* 4 (1): 11-20, 2010).

En segundo lugar se pretende detectar la presencia de células tumorales circulantes (CTC) en sangre ya que la mayoría de los pacientes con cáncer mueren por las metástasis de las que estas CTC son responsables. Descubrir los fenotipos de estas CTC ofrece un potencial terapéutico aún no explotado. La presencia de otras células hemáticas contaminantes como los leucocitos, monocitos así como SC circulantes complican el problema.

A pesar de ello, por primera vez ya se han medido directamente la expresión de genes presentes en CTCs aisladas. Los niveles altos en sangre de proteínas de transcripción pertenecientes a genes relacionados por las metástasis como son los *NPTN*, *S100A4*, *S100A9*, y con la transición mesenquimal-epitelial: *VIM*, *TGFβ1*, *ZEB2*, *FOXC1*, *CXCR4* son hallazgos que permiten perfilar mejor las CTCs y puede facilitar la aplicación de ‘biopsias líquidas’ para el descubrimiento de fármacos mejor diseñados. (A.A. Powell *et al.*, *Plos-one* 2012. W. Herb *et al.* *Translational Oncology* 2013).

Es más, la llamada “biopsia líquida” frente a la biopsia tisular convencional de hoy en día o la muestra de citología, si se lograra hacer en tiempo real, permitiría abrir una nueva dinámica en el tratamiento del cáncer absolutamente individualizado para el enfermo en cuestión.

Pero también es preciso tener presente, como hemos oído, que no sólo las células tumorales requieren una mejor y más profunda caracterización, sino también su microambiente y el estroma vascular (mecanismos de neoangiogénesis) así como el fondo genético e inmune de cada paciente necesitan además ser considerados.

Este enfoque multidimensional puede beneficiarse de las modernas técnicas de imagen molecular, lo que también implica la necesidad de una colaboración mucho más estrecha con expertos en imagen. Coincidimos con la nueva académica que el control del cáncer de mama y del cáncer en general precisa de una aproximación multidisciplinaria con equipos altamente especializados y provistos de una potente tecnología.

Estos son algunos de los nuevos retos que ofrece la moderna oncología personalizada que hoy nos ha esbozado con su habitual claridad y brillantez la nueva académica Dra. Ana Lluch. La felicitamos sinceramente por su incorporación a esta RAMCV con la seguridad de que su presencia va a ofrecer un renovado impulso a la oncología en la misma.

Sea bienvenida a la RAMCV.