

Alba Astruc Martínez
Helena Cabrera Tent
Amalia Isabel del Val Talens

**LAS METÁSTASIS CEREBRALES EN CÁNCER DE MAMA
HER2 POSITIVO**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

dirigido por el *Dr. Kepa Amillano Párraga* y el *Dr. Josep Gumà Padró*

Grado de Medicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

**Reus
2023**

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: Medicina

NOM DE L'ALUMNE: Alba Astruc Martinez

TÍTOL DEL TREBALL: Las metástasis cerebrales en cáncer de mama Her2 positivo

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciat va durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
Comentaris del tutor si s'escau:	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	
	10

AVALUACIÓ:

FAVORABLE


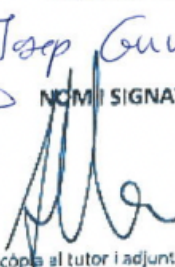
NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI

NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables


NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:** 

KEPA ARILLANO

REUS, a 26 de MAYO de 2023

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: Medicina

NOM DE L'ALUMNE: Helena Cabrera Tent

TÍTOL DEL TREBALL: Las metástasis cerebrales en cáncer de mama Her2 positivo

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
<u>Comentaris del tutor si s'escau:</u>	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	10

AVALUACIÓ: FAVORABLE NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

 **Josép Guina**

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:**

KEPA ARICLLANO

REUS, a 26 de MAYO de 2023

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR



L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: Medicina

NOM DE L'ALUMNE: Amalia Isabel del Val Talens

Amalia

TÍTOL DEL TREBALL: Les metástasis cerebrals en càncer de mama Her2 positiu

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
Comentari del tutor si s'escau	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	10

AVALUACIÓ:

FAVORABLE

NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI

NO

* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:**

KEPA ADILLANO

REUS, a 26 de MAYO de 2023

**Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. METODOLOGÍA	10
3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES EN EL CÁNCER DE MAMA	11
4. METÁSTASIS CEREBRALES	12
4.1. Factores de riesgo de metástasis cerebrales en cáncer de mama Her2 positivo	12
4. 2. Clínica de las metástasis cerebrales	13
4.3. Diagnóstico de las metástasis cerebrales	14
4.4. Screening de las metástasis cerebrales en Her2 positivo	16
5. TRATAMIENTO	18
5. 1. Tratamiento local	18
5.1.1. Cirugía	19
5.1.2. Radiocirugía estereotáxica (SRS)	20
5.1.3. Radioterapia holocraneal (WBRT)	20
5.1.4. Algoritmo de tratamiento local de las metástasis cerebrales	21
5.2. Tratamiento Sistémico	22
5.2.1. Taxano, trastuzumab y pertuzumab	23
5.2.2. Trastuzumab-emtansine (T-DM1):	25
5.2.3. Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)	29
5.2.4. Tucatinib en combinación con capecitabina y trastuzumab:	33
5.2.5. Lapatinib ó neratinib y capecitabina	34
5.2.3. Algoritmo de tratamiento sistémico	36
6. CONCLUSIONES	37
7. BIBLIOGRAFÍA Y WEBGRAFÍA	39
8. ANEXOS	43

ABSTRACT

El cáncer de mama metastásico continúa siendo un problema en nuestra sociedad dada su mortalidad, morbilidad y necesidad de tratamientos crónicos. Alrededor del 20% de los cánceres de mama son Her2 positivo positivo por su expresión molecular. Este tipo de cáncer tiene una afinidad especial por la diseminación cerebral. En los últimos 20 años, se han desarrollado diferentes tratamientos anti-Her2 que han cambiado el pronóstico de esta enfermedad.

En este contexto, se realiza una revisión bibliográfica sobre el tratamiento del cáncer de mama Her2 positivo con metástasis cerebrales. Se procede a la búsqueda bibliográfica a través de PubMed y otras bases de datos como Uptodate analizando los trabajos paradigmáticos sobre este tema.

El control de la enfermedad local con las técnicas de radioterapia holocraneal genera efectos secundarios a largo plazo cada vez más visibles por el aumento supervivencia de estas pacientes. Hoy en día, el pronóstico ha cambiado gracias a la eficacia de nuevas terapias sistémicas con mayor efecto sobre el sistema nervioso central y mayor control a nivel de enfermedad cerebral. A partir de esta premisa, se realizan dos algoritmos de actuación en referencia al tratamiento local y sistémico.

En la actualidad, el tratamiento sistémico comporta un beneficio a nivel del sistema nervioso central que podría evitar tratamientos locales para disminuir su toxicidad. Para seguir avanzando en este contexto, se necesitan más estudios en el futuro.

ABSTRACT

El càncer de mama metastàtic continua representant un problema en la nostra societat degut a la seva mortalitat, morbiditat i necessitat de tractaments crònics. Aproximadament un 20% dels càncers de mama son Her2 positiu per la seva expressió molecular. Aquest tipus de càncer presenta una afinitat especial per la disseminació cerebral. En els últims 20 anys,

s'han desenvolupat diferents tractaments anti-Her2 que han canviat el pronòstic d'aquesta malaltia.

En aquest context, es realitza una revisió bibliogràfica sobre el tractament del càncer de mama Her2 positiu amb metàstasis cerebrals. Es procedeix a la cerca bibliogràfica a través de PubMed i altres bases de dades com Uptodate analitzant els treballs paradigmàtics sobre aquest tema.

El control de la malaltia local amb les tècniques de radioteràpia holocranial genera efectes secundaris a llarg termini cada vegada més visibles per l'augment de la supervivència d'aquestes pacients. Avui en dia, el pronòstic ha canviat gràcies a l'eficàcia de noves teràpies sistèmiques amb major efecte sobre el sistema nerviós central i major control a nivell de la malaltia cerebral. A partir d'aquesta premissa, es realitzen dos algorismes d'actuació en referència al tractament local i sistèmic.

En l'actualitat, el tractament sistèmic comporta un benefici a nivell del sistema nerviós central que podria evitar tractaments locals per disminuir la seva toxicitat. Per seguir avançant en aquest context, es necessari la realització de més estudis en el futur.

ABSTRACT

Metastatic human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) positive breast continues to be a major problem in our society due to its mortality, morbidity and need of chronic treatment. Approximately 20% of breast cancers are classified by its molecular expression as Her2 positive. This molecular subtype appears to be associated with higher risk of central nervous system (SNC) dissemination. In the last twenty years, different anti-Her2 systemic therapies have been developed leading to a prognosis improvement.

In this context, a bibliographical review of the several treatment options for Her2 positive breast cancer brain metastasis is performed. Using PubMed and other databases, such as, Uptodate, this bibliographical search aims to analyse the paradigmatic articles in the topic.

The use of whole brain radiotherapy (WBRT) produces long-term secondary effects more remarkable each time due to the survival increase of these patients. At the moment, their prognosis has changed thanks to modern therapies which have demonstrated a bigger effect in the central nervous system and a better control of brain disease. Based on this premise, two proceeding algorithms regarding local and systemic treatments have been designed.

Currently, systemic treatments result in a great benefit in the central nervous system that could avoid the use of local treatments with higher brain toxicity. To make further progress, more studies are required in the future.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en la población femenina. (1)

Desde el punto de vista histopatológico, la mayoría de las neoplasias se originan en las células epiteliales que revisten los lobulillos y los ductos mamarios, dando lugar al carcinoma lobulillar y ductal, respectivamente. La forma más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, con peor pronóstico, dada su capacidad de crecimiento y diseminación a nivel sistémico (2).

El carcinoma infiltrante se divide en cuatro subtipos moleculares basados en las variaciones de la expresión génica con diferente evolución, pronóstico y sensibilidad a los tratamientos. La determinación inmunohistoquímica, que consiste en valorar la presencia de receptores hormonales y la sobreexpresión de Her2 (marcador de membrana), es una buena aproximación en nuestra práctica clínica y nos sirve para identificar estos 4 perfiles: (3)

- Luminal A: RH +, Her2
- Luminal B: RH +, Her2 -/+
- HER2+: RH -, Her2 +
- Triple negativo: RH -, Her2 -

Estos cuatro subtipos inmunohistoquímicos están bien definidos en la práctica clínica diaria: los tumores con fenotipo luminal constituyen el 65% y son los que tienen receptores hormonales positivos con Her2 negativo; el 18-20% son fenotipo Her2 positivo que tienen sobreexpresión del receptor Her2, y finalmente, aquellos tumores que son fenotipo triple negativo que son Her2 negativos con receptores hormonales negativos que constituyen el 15%. (4)

El Her2 hace referencia a un oncogen que codifica para una glicoproteína transmembrana de 185 kDa con actividad tirosina kinasa intracelular. El Her2 pertenece a una familia de receptores que tienen un papel fundamental en el control de las vías de activación de la transducción epidérmica, ya que controlan el crecimiento y la diferenciación epidérmica. Son los receptores del factor de crecimiento epidérmico. (5)

De acuerdo con la clasificación inmunohistoquímica, el cáncer de mama Her2 positivo se ha relacionado con una mayor agresividad, recurrencia y una disminución de la supervivencia; así como un mayor riesgo de desarrollo de metástasis cerebrales y sistémicas. En los últimos 20 años, este escenario ha cambiado gracias al desarrollo de diferentes moléculas que han mejorado el pronóstico y la evolución de esta enfermedad, aumentando la supervivencia y modificando la historia natural de estas pacientes. (6) (7)

Paralelamente, las metástasis cerebrales son la afectación tumoral más frecuente del sistema nervioso central (SNC) en el adulto, siendo hasta diez veces más frecuentes que los tumores primarios. Se debe tener en cuenta que no solo empeoran el pronóstico, sino que también provocan un deterioro considerable de la calidad de vida debido a los síntomas asociados, como convulsiones o déficits sensoriomotores y a los tratamientos que precisan, con mucho deterioro cognitivo a medio y largo plazo. (8)

En la actualidad, existe un desconocimiento en cuanto a los procesos biológicos que desencadenan la diseminación cerebral desde el tumor primario, así como su tratamiento específico. La neoplasia de mama es el segundo cáncer con mayor riesgo de metastatizar en SNC, después del cáncer de pulmón. Además la incidencia de enfermedad cerebral en

cáncer de mama está en aumento debido al incremento de la supervivencia en estas pacientes. (9)

Las terapias dirigidas anti-Her2 han supuesto un beneficio en cuanto al aumento de la supervivencia con la enfermedad sistémica controlada pero, a la vez, han incrementado la incidencia de metástasis cerebrales que aparecen en este subtipo de pacientes debido a la no protección por la poca afinidad de dichas terapias a nivel del SNC. Esto se ha convertido en el mayor problema a nivel de mortalidad en Las pacientes que han respondido al tratamiento sistémico y generando un deterioro en la calidad de vida a causa de los tratamientos locales requeridos (10).

Revisamos la evidencia actual de las posibilidades terapéuticas de las metástasis cerebrales en el cáncer de mama Her2 positivo, analizando el beneficio y toxicidad de cada tratamiento tanto local como sistémico y planteándose un algoritmo de tratamiento en este perfil de pacientes.

2. METODOLOGÍA

Se comenzó la búsqueda en Pubmed con las palabras clave siguientes: *breast cancer, Her2 positive y brain metastasis*. A partir de estos conceptos, se obtuvieron 1250 resultados y se procedió a añadir un filtro que acotara la búsqueda a publicaciones de los últimos 10 años, es decir del 2018 al 2023. Con esto, se redujo el número de resultados a un total de 578 artículos.

A continuación, seleccionamos los resultados de aquellas publicaciones que fueran revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos, lo cual disminuyeron los resultados a 79 artículos. Intentamos filtrar los escritos en inglés y nos quedamos con el mismo número. Se seleccionaron primeramente de acuerdo con sus títulos y sus abstractos.

A partir de los artículos obtenidos, se escogieron aquellos que incluyeran mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama Her2 positivo con metástasis cerebrales. Además elegimos aquellos que evaluaran la eficacia de los tratamientos locales y sistémicos basándose en la

supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad como parámetros principales. Por otro lado, se descartaron todos aquellos artículos cuyo criterio de exclusión fuera la presencia de metástasis cerebrales.

A partir de lo anterior, hemos seleccionado con carácter exclusivo 10 artículos sobre los que se ha realizado un análisis más profundo y de los que se han extraído los resultados principales de esta revisión bibliográfica. Además hemos consultado la plataforma Uptodate, del que obtuvimos otro artículo, y las guías de la NCCN y ESMO para poder completar la información.

3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES EN EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la primera causa en España de cáncer invasivo en la población femenina (9).

A pesar de que el pronóstico del cáncer de mama es generalmente favorable gracias al cribado poblacional, al diagnóstico precoz y a las nuevas líneas de tratamiento, se estima que entre el 20% y el 30% de las pacientes desarrollarán metástasis a distancia, empeorando así su pronóstico. (9) Globalmente, en el cáncer de mama existe una mayor incidencia de metástasis óseas, mientras que en el subtipo Her2 positivo tienen una mayor probabilidad de desarrollar tanto metástasis cerebrales como hepáticas (11).

En concreto, la incidencia de metástasis cerebrales varía según la inmunohistoquímica del cáncer de mama. Aproximadamente, un tercio de las pacientes con Her2 positivo, un tercio de las pacientes triple negativas y el 15% de las luminales desarrollarán metástasis cerebrales. Sin embargo, los estudios postmortem revelan una incidencia de metástasis cerebrales cercana al 30% en global. (12)

En un metanálisis del 2021, la incidencia media acumulada de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo fue del 31% con una media de seguimiento de 30.7 meses (13).

En el estudio RegistEM del Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama, se analizó una población de 1900 pacientes con cáncer de mama de distintas comunidades autónomas en España y el 12% de la población del estudio presentó metástasis cerebrales. Un 41% pertenecían al subtipo luminal, 35% eran del grupo Her2 positivo y un 19% tenían enfermedad triple negativa. (14)

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres y la cuarta en ambos sexos, con un total de 6651 fallecimientos en 2020. La tasa de mortalidad en España es de 22.7 por 100.000 habitantes. A pesar de ello, cabe destacar que la supervivencia neta en el cáncer de mama es cada vez más elevada, siendo de un 85,5% en mujeres entre los años 2008 y 2013, gracias al diagnóstico precoz y al avance de las terapias. (9)

4. METÁSTASIS CEREBRALES

4.1. Factores de riesgo de metástasis cerebrales en cáncer de mama Her2 positivo

El cáncer de mama tiene tendencia a metastatizar en ciertos órganos, como son, el hueso, el hígado, el pulmón y el cerebro; en los que la aparición de lesiones neoplásicas activas condiciona el pronóstico y supervivencia de la paciente (15). Sin embargo, en función del subtipo de cáncer de mama existe una mayor incidencia de metástasis a distancia en diferentes órganos.

En primer lugar, el riesgo de desarrollar metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama Her2 positivos está relacionado con la forma de presentación del cáncer. Es decir, si se diagnosticó en estadio precoz que posteriormente evolucionaron a metastásicos o si se diagnosticó en estadios avanzados ya metastásicos. En un estudio realizado por Lin et al. de las pacientes con enfermedad localizada sólo un 2% desarrolló metástasis cerebrales; en el caso de la enfermedad regional un 7,6%; y de los pacientes en estadio IV las desarrollaron un 13,4% (16).

Por otro lado, se estima que a lo largo de su evolución, más de la mitad de las pacientes Her2 positivas presentarán afectación cerebral de la enfermedad (17). Además, el SNC es la localización más frecuente de presentación de la recidiva en las pacientes que ya han recibido Trastuzumab tanto de forma adyuvante como en fase metastásica. Sin embargo, la relación entre los eventos del SNC y la recepción de agentes dirigidos a Her2 (p. ej., trastuzumab) para mujeres con cáncer de mama metastásico positivo para Her2 no está claramente establecida. Cabe destacar que las terapias dirigidas reducen las tasas de recurrencia en el entorno adyuvante sin poder evitar las metástasis cerebrales. Por tanto la mayor tasa de eventos del SNC se relaciona con una mayor supervivencia de las pacientes y con una predilección biológica por las metástasis del SNC. (16). En el estudio realizado por Pestalozzi y Brignoli se demostró que durante el tratamiento con trastuzumab, solo una cantidad mínima penetraba en el líquido cefalorraquídeo y los niveles de trastuzumab en el LCR eran 300 veces más bajos que los niveles séricos (18). Pero, aun así, la supervivencia en estas pacientes metastásicas es mayor que la media en cáncer de mama y esto es debido al excelente control de la enfermedad sistémica o extracraneal (19).

Finalmente, en el estudio RegistEM también se reveló que las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo que presentaban enfermedad avanzada de inicio en comparación con las que recaían, tenían una mejor evolución. Esto se debe a que las recaídas implican cierta resistencia al tratamiento y por tanto, disminuye la probabilidad de remisión de la enfermedad (14).

4. 2. Clínica de las metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales tienen una muy amplia presentación clínica. Por ello, se debería sospechar ante cualquier paciente con cáncer y síntomas neurológicos o alteraciones de la conducta de reciente aparición. En un análisis realizado en una muestra de 800 pacientes con cáncer y síntomas neurológicos, resultó que solo un 16% habían desarrollado una metástasis cerebral (20). Un 90,6% de las pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales presentó síntomas de estas metástasis (19).

Pueden producir síntomas por invasión de tejido cerebral, por compresión de estructuras adyacentes e hipertensión intracraneal. La sintomatología dependerá de la localización, la rapidez de crecimiento y el número de metástasis. (21)

A continuación desarrollaremos algunos de los síntomas que nos pueden hacer sospechar de metástasis cerebrales.

En primer lugar, la cefalea, es el síntoma más frecuente (40-50%) y se caracteriza por ser un dolor sordo, no pulsátil, ipsilateral al tumor o de localización difusa y que resulta a veces difícil de distinguir de una cefalea tensional. (22) En un estudio realizado por Forsyth et al. , se analizó el tipo de cefalea y resultó un 77% con cefalea tensional, 9% con migraña y el restante 14% con otros tipos. Estos dolores de cabeza pueden estar asociados con náuseas y vómitos en un 40%. (23) Los pacientes con metástasis múltiples y metástasis en la fosa posterior tienen una mayor frecuencia de cefaleas (24).

En segundo lugar, la disfunción neurológica focal es un síntoma de presentación en el 20-40% de los pacientes. La disfunción más frecuente es la hemiparesia, pero también podemos encontrar afasia, amaurosis o pérdida de sensibilidad. (25)

La disfunción cognitiva, como los problemas de memoria y los cambios de humor o personalidad, son los síntomas de presentación en un tercio de los pacientes, mientras que las convulsiones solo aparecen en un 10-20%. Además un 10% más de pacientes las desarrollarán durante el transcurso de la enfermedad. (25)

Por último, se encuentra el ictus o infarto cerebral que solo aparece en el 5-10% y se debe a la hemorragia que provoca la metástasis, el estado de hipercoagulabilidad y la invasión o compresión de una arteria. (25)

4.3. Diagnóstico de las metástasis cerebrales

El diagnóstico de las metástasis cerebrales se realiza a través de pruebas de imagen como la tomografía computarizada, (TC) la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión

de positrones (PET). Es imprescindible incluir en el diagnóstico diferencial de las metástasis cerebrales los tumores cerebrales primarios, los procesos infecciosos, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la desmielinización, fenómenos preneoplásicos, isquemia o hemorragia cerebral, y necrosis secundaria al tratamiento radioterápico. Por ello, en ciertos casos la biopsia cerebral es necesaria para el diagnóstico definitivo.

Las metástasis cerebrales se localizan preferentemente en la interfase entre la sustancia gris y la sustancia blanca ya que es la región parenquimatosa donde la circulación sanguínea disminuye generando un punto de retención para la diseminación de células neoplásicas. En la tomografía computarizada sin contraste se muestran como lesiones hipo o isodensas y, ante la inyección de contraste endovenoso, se visualizan como lesiones hiperdensas. En la resonancia magnética, se presentan como lesiones hipointensas en la secuencia T1 con hiperintensidad perilesional especialmente evidente en las secuencias T2 y FLAIR, que captan contraste pasando a ser hiperintensas en T1. El patrón de contraste puede ser homogéneo, heterogéneo o bien anular en la periferia con un centro sin captación.

En primer lugar, la resonancia magnética con contraste es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de metástasis cerebrales debido a su mayor sensibilidad para la detección de lesiones en pacientes con clínica cerebral sugestiva de metástasis respecto a la RM sin contraste o la tomografía computarizada (TC). Además, es más sensible para identificar lesiones de pequeño tamaño y para diferenciar lesiones metastásicas de otros procesos del sistema nervioso central contemplados en el diagnóstico diferencial. La resonancia magnética ofrece además otros estudios complementarios como la espectroscopia, difusión y gradiente que permiten inferir la naturaleza de la lesión. Cabe destacar que el TC permite detectar calcificaciones asociadas a las metástasis cerebrales.

(26)

Finalmente, la biopsia se realiza en caso de duda diagnóstica, especialmente en pacientes con una única lesión. La biopsia también es útil en casos en los que la aparición de la metástasis cerebral es anterior a la del tumor primario, es decir, de presentación precoz. En estos casos, la histopatología y la inmunohistoquímica pueden ayudar a identificar el tumor primario.

4.4. Screening de las metástasis cerebrales en Her2 positivo

La incidencia de metástasis cerebrales y hepáticas se ha visto aumentada en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo y triple negativo. Debido a esta elevada incidencia, en la actualidad se está valorando la posibilidad de realizar un método de screening para este tipo de pacientes. (13)

Un artículo realizado en una institución japonesa en 2017, recogió una muestra de 589 pacientes con cáncer de mama para ver la eficacia de la RMN en la detección de metástasis cerebrales. Se estudiaron todos los subtipos y solo la utilidad del screening por RM en el subtipo Her2 positivo fue estadísticamente significativo. El estudio retrospectivo concluyó que la detección de las metástasis cerebrales por screening con RM, seguido de radioterapia estereotáctica, mejoraba el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo que presentaban metástasis cerebrales. De esta manera, se demuestra la relevancia del screening para la detección de metástasis cerebrales. Por otro lado, este estudio retrospectivo recalca la necesidad de estudios prospectivos randomizados para poder corroborar sus resultados. (27)

El estudio realizado por Mystakidou et al en 2004 dividió a su población, 589 pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales, en un grupo con seguimiento estrecho (cada 15 días) por neuroimagen (TC y RMN) y otro sin seguimiento. Los resultados mostraron que el grupo con seguimiento iniciaba la radioterapia más precozmente, con un menor volumen de la metástasis cerebrales al iniciar la radioterapia y consecuentemente presentaban una mayor supervivencia global. También se valoró el índice de Karnofsky y el grupo con seguimiento obtuvo una mejor puntuación. Por tanto, el seguimiento con neuroimagen no solo prolonga la supervivencia, sino que también mejoró la calidad de vida de las pacientes. Es importante tener en cuenta que la muestra de este estudio era pequeña (22 pacientes) y que no se escogió por randomización, por tanto su validez es relativa aunque ambos grupos eran homogéneos en cuanto a Karnofsky inicial. (28)

En otro estudio que contaba con una muestra de 295 mujeres, se demostró que la supervivencia de las pacientes con metástasis cerebrales diagnosticadas gracias a la

sospecha clínica era menor que la de las pacientes con metástasis cerebrales diagnosticadas gracias al screening, sin necesidad de presentar clínica. (29)

En el estudio realizado por Niwinska et al, de las 32 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo metastásico o con diseminación locorregional incluidas en el estudio a las que se le realizó una RM como única técnica de screening, 11 pacientes, es decir, el 34% tuvieron metástasis cerebrales asintomáticas entre los 3 y los 84 meses desde el diagnóstico inicial, siendo la media de 15 meses. Entre aquellas diagnosticadas de metástasis cerebral, cinco presentaron una única lesión y seis presentaron múltiples lesiones. Finalmente, concluyeron que la detección temprana de metástasis cerebrales no producía ningún efecto en la calidad de vida o la supervivencia, aunque se requieren más estudios prospectivos que profundicen en esta cuestión. Este estudio pretende realizar una segunda fase en la que se evalúe el tiempo de diferencia entre la aparición de metástasis y los signos de diseminación y la evolución de metástasis cerebrales realizando una RM cada 3 meses y estudiando así la supervivencia. Por tanto, el desarrollo de este estudio en particular pretende analizar la utilidad de la RM como técnica de screening en función de la evolución clínica y la respuesta a la radioterapia a posteriori. Si a pesar de realizar una RM de cribado y someter a la paciente a la radioterapia estereotáxica, se observa una rápida progresión de la metástasis cerebral o una mayor mortalidad a causa de las complicaciones neurológicas subyacentes, la técnica de cribado no presentará utilidad. Por el contrario, si se observa un aumento en la calidad de vida y en la supervivencia global, se indicaría la RMN de rutina como screening para la detección precoz de metástasis cerebrales en el estadio IV de cáncer de mama Her2 positivo. (30)

Según la revisión de la literatura, en el caso de la realización del screening con RMN las pacientes candidatas son las Her2 positivo y las triple negativo, debido a la alta incidencia de metástasis cerebrales en ambos subtipos moleculares. Además, la técnica de elección más común en la literatura es la RM, por su alta sensibilidad a la detección de lesiones metastásicas incipientes y para el diagnóstico diferencial de otras entidades. (31)

En cuanto a los resultados obtenidos, por un lado, los estudios realizados por Mystakidou et al. y Matsuo et al. concluyen que la realización de un screening con RM en pacientes Her2

positivo mejoran el pronóstico debido al acceso precoz a la radioterapia estereotáxica y por tanto, a una respuesta más favorable a la misma.(28) Sin embargo, la tendencia general de los artículos revisados, expresa la necesidad de realizar estudios prospectivos randomizados con muestras heterogéneas de mayor tamaño para corroborar la eficacia de la RMN como técnica de screening en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo.

5. TRATAMIENTO

Actualmente, las opciones terapéuticas para las metástasis cerebrales en cáncer de mama Her2 positivo consisten en tratamientos locales (cirugía y radioterapia) y sistémico (quimioterapia e inmunoterapia).

Los tratamientos locales han sido clásicamente fundamentales de cara al control local de la enfermedad cerebral en relación al control de síntomas, siendo los efectos secundarios asumibles ante el mal pronóstico de estas pacientes a corto plazo. El aumento de supervivencia global gracias a los tratamientos anti-Her2 hace más visibles estos efectos secundarios a medio y largo plazo en la práctica clínica diaria requiriendo afinar más el tratamiento local que se utiliza. Además, las últimas moléculas estudiadas, como veremos en el apartado de tratamiento sistémico, comienzan a demostrar mayor afinidad a nivel intracraneal, siendo efectivos a nivel de control de síntomas y planteándose la opción de evitar tratamientos locales potencialmente agresivos para ser sustituidos por nuevos tratamientos sistémicos.

5. 1. Tratamiento local

En cuanto al tratamiento local, se contemplan tres opciones: la cirugía, la radioterapia estereotáxica (SRS: stereotactic radiosurgery) y la radioterapia aplicada a todo el cerebro (WBRT: whole brain radiotherapy).

5.1.1. Cirugía

La cirugía es la terapia de elección como tratamiento radical en paciente con buena calidad de vida, con lesiones aisladas o lesiones sintomáticas igual o menores de 3 cm que sean accesibles. (32)

Actualmente, el avance en las técnicas quirúrgicas permite realizar una ablación estereotáxica por láser o por termoterapia intersticial inducida por láser así como el uso de la neuronavegación guiada por imagen o el "brain mapping" que han permitido alcanzar lesiones más inaccesibles o que ya han sufrido necrosis secundaria a radioterapia previa. (33)

Estas nuevas técnicas han permitido minimizar el riesgo de infección postquirúrgica y consecuentemente, acelerar la recuperación post-operatoria con menores efectos adversos. (34)

La cirugía puede utilizarse como tratamiento principal seguido de otras terapias; o bien después de ellas, si el objetivo consiste en reducir el tamaño previo del tumor. En concreto, la cirugía seguida de radioterapia ha demostrado un aumento de supervivencia global respecto a la radioterapia como único tratamiento. (32)

Por otro lado, la radioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, ha demostrado menor tasa de radionecrosis y afectación leptomeníngea pero similares tasas de recurrencia local, metástasis a distancia o supervivencia global. Además, estos pacientes tienen una mejoría más importante de síntomas así como un aumento de la supervivencia global comparada con la radioterapia como tratamiento único. (34)

La cirugía de las metástasis cerebrales se ha asociado a una menor supervivencia (6 meses) en relación con los siguientes factores de riesgo: edad superior a 65 años, comorbilidades previas como hipertensión arterial o diabetes mellitus y la presencia de múltiples lesiones metastásicas. Por otra parte, el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del cáncer de mama y el de metástasis cerebrales superior a 3 años, la positividad de Her2 y un índice de

Karnofsky (KPS) superior al 90% son los mejores predictores de una larga supervivencia postoperatoria (3 años). (35)

Finalmente, la resección quirúrgica de la lesión cerebral permite el análisis del perfil genético y el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica con el fin de crear terapias individualizadas a nivel molecular. (34)

5.1.2. Radiocirugía estereotáxica (SRS)

En segundo lugar, el uso de radioterapia por estereotaxia está indicada en aquellas pacientes en las que la resección quirúrgica está contraindicada. En pacientes con hasta 10 metástasis cerebrales se ha de contemplar el uso de SRS en vez de radioterapia holocraneal con el fin de retrasar o evitar la toxicidad neurológica a corto y largo plazo provocada por esta segunda técnica. Sin embargo, el número de metástasis no ha resultado ser un factor tan condicionante como el volumen global de las metástasis cerebrales. De forma que las pacientes con hasta 10 metástasis y volumen inferior o igual a 30 cc, se recomienda la radioterapia estereotáxica como primera opción de tratamiento. (32)

Actualmente, la SRS está indicada en pacientes con menos de 4 metástasis. Aquellas pacientes con entre 4-10 metástasis se encuentran en estudio para comparar la SRS con la WBRT. (33)

En cuanto a la toxicidad de la SRS, la radiación recibida en el tejido cerebral en pacientes con un número bajo de metástasis es mínimo. Sin embargo, un mayor número de lesiones genera una mayor radiación en tejido cerebral sano, incluso una sobreradiación en comparación con la radioterapia holocraneal. Por ello, se encuentra en estudio el manejo con SRS versus radioterapia holocraneal de un número superior a 4 metástasis. (34)

5.1.3. Radioterapia holocraneal (WBRT)

Finalmente, el uso de radioterapia holocraneal está indicado en pacientes con más de 10 metástasis en las que el tratamiento quirúrgico o radioquirúrgico no es apropiado por su

toxicidad a medio y largo plazo. Por tanto, la radioterapia holocraneal ha de limitarse a pacientes sintomáticos con escasas opciones de tratamiento sistémico o en situaciones de urgencia para tratamiento de síntomas. Las pacientes con entre 5 y 20 metástasis se encuentran todavía en debate respecto al uso de SRS, que implica menor radiación cerebral con mayor riesgo de recurrencia; o radioterapia holocraneal, que implica un aumento de toxicidad cerebral con un pronóstico más favorable. Cabe destacar la aparición de una nueva técnica radioterápica que implica la radioterapia cerebral con evitación del hipocampo (HA-WBRT) que disminuye el riesgo de deterioro cognitivo en pacientes candidatas a radioterapia holocraneal así como el riesgo de aparición de nuevas metástasis cerebrales en zonas alejadas de la previa SRS. (32)

Actualmente, es imprescindible valorar el riesgo-beneficio que supone para las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo en función del score obtenido en las escalas de pronóstico para este tipo de pacientes. La “Graded Prognosis Assessment” (GPA) evalúa items como el subtipo molecular, el KPS o la edad de la paciente y se está utilizando para estratificar pacientes en estudios en los que se valora el uso de radioterapia holocraneal. (36)

La toxicidad de la radioterapia holocraneal se relaciona con una disminución en la calidad de vida y la función neurocognitiva, sobre todo en pacientes con supervivencia prolongada. Además, el deterioro cognitivo es progresivo e incurable siendo muy incapacitante para las pacientes. (36)

5.1.4. Algoritmo de tratamiento local de las metástasis cerebrales

(Ver Anexos: Figura 1)

En este algoritmo pretendemos reflejar el manejo según el número de metástasis cerebrales encontradas, aunque existe aún cierta controversia y dudas en algunos casos.

Si solo se encuentra una única metástasis, hay un gran consenso en hacer cirugía y radioterapia por estereotaxia post quirúrgica si la metástasis se considera candidata a

resección quirúrgica. En caso de que no se considere resecable, se aplica radioterapia por estereotaxia, sin cirugía previa.

Por otro lado, ante el hallazgo de 2 a 4 metástasis, se recomienda radioterapia por estereotaxia. Por último, en casos con múltiples metástasis (entre 5 y 20), se valora la decisión en un comité multidisciplinar que individualiza la decisión según el paciente. Pero a grandes rasgos, se opta por radioterapia por estereotaxia en caso de que haya menos de 10 y que el volumen sea menor de 30 cc. En cambio, se aplicará radioterapia holocraneal si existe una urgencia sintomática, una contraindicación para realizar SRS o si hay recidivas locales previamente sometidas a SRS. En estos pacientes, se debe valorar la opción de usar la radioterapia holocraneal con evitación del hipocampo.

5.2. Tratamiento Sistémico

Dentro del cáncer de mama cabe destacar que tanto el luminal A como el luminal B, presentan mejor pronóstico que el triple negativo o el Her2 positivo. Pero la aparición de los fármacos anti-Her2 ha permitido un buen control de la enfermedad metastásica, aumentando la supervivencia global. (37)

Como ya se ha justificado, el subtipo Her2 tiene más tendencia que el resto de los subtipos a realizar metástasis cerebrales. Esto es debido al aumento de la supervivencia en dichas pacientes gracias a los fármacos anti-Her2 y a la débil penetración de estos fármacos en el sistema nervioso central ya que actúan a nivel sistémico pero no tienen potencial para cruzar la barrera hematoencefálica.

Cabe recalcar que el aumento de las metástasis no ha sido debido al fármaco, sino que al obtener una mayor supervivencia, se han reducido el resto de las localizaciones metastásicas, manteniéndose la aparición de metástasis cerebrales.

5.2.1. Taxano, trastuzumab y pertuzumab

Pertuzumab y trastuzumab son anticuerpos monoclonales de IgG1 recombinante humanizada que se dirigen al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2). Estos dos medicamentos no compiten entre sí, ya que se unen a distintos subdominios de Her2 y sus mecanismos son complementarios para interrumpir la señalización de Her2.

- Pertuzumab: inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar la detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente.
- Trastuzumab: fue comercializado por primera vez en 1999, tiene función de inhibir las señales de proliferación y supervivencia mediadas por Her2 pero lo hace independientemente del ligando, por lo que su acción y la del pertuzumab son sinérgicas.

Por otro lado, el docetaxel es un fármaco que pertenece a la familia de los taxanos. Su mecanismo de acción consiste en interferir en la red de microtúbulos, generando haces inactivos de éstos. Esta acción impide la correcta realización de la mitosis, ya que los cromosomas no se desplazan debido a la afectación tubular. De esta forma se puede evitar la proliferación celular, y se acaba derivando en apoptosis.

El estudio CLEOPATRA es un fase 3 aleatorizado, doble ciego que compara la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo localmente recurrente o metastásico tratados con Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel como primera línea de tratamiento, en comparación con el tratamiento standard de ese momento, Docetaxel y trastuzumab. La muestra fue de 808 pacientes, el ratio de los cuales fue 1:1 para el grupo control y el grupo experimental. El estudio fue de doble ciego, y hasta la finalización no se desenmascaró la adjudicación en un grupo u otro, a excepción de algunos casos por razones de seguridad. El grupo control constaba de 406 pacientes, de las cuales 154 fallecieron (37,9%). El grupo tratado con pertuzumab contenía 402 pacientes, de los cuales 113 fallecieron (28,1%). En un primer análisis, los resultados de la supervivencia

global mostraban una gran ventaja del pertuzumab frente al placebo, a pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos. Posteriormente se hizo un segundo análisis con un seguimiento de los grupos de un año, en el cual sí que se pudieron obtener resultados estadísticamente significativos. Se concluyó que la supervivencia libre de progresión había sido de 12,4 meses en el grupo control versus 18,7 meses en el grupo experimental. El grupo tratado con la combinación que incluye pertuzumab, resultó tener un 33% de mejora en la supervivencia libre de progresión con respecto al grupo tratado con placebo. (37)

Tras la aprobación de la combinación pertuzumab, trastuzumab y un taxano como primera línea de tratamiento gracias al estudio CLEOPATRA, se pasó a evaluar su eficacia y seguridad. Para ello, se diseñó otro ensayo llamado PERUSE donde se demuestra la eficacia y la seguridad de ésta combinación de fármacos como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer de mama Her2 positivo localmente recurrente o metastásico. (38). La eficacia de la misma fue confirmada, ya que 952 pacientes de las 1198 con enfermedad medible, obtuvieron respuesta. En estas pacientes la media de respuesta apareció a los 2.5 meses. La media de PFS en la población ITT fue de 20,7 meses y la OS fue de 65.3 meses. También cabe destacar que la OS fue mayor en aquellos individuos con receptores hormonales positivos y también fue mayor en la ITT que no había recibido previamente trastuzumab.

(ver anexos: figura 2 y 3)

En cuanto a la seguridad, el efecto adverso más común fue la diarrea, seguida de alteraciones cutáneas y subcutáneas. Aunque cabe destacar que los efectos adversos grado 3 ocurren en el 61% de los pacientes y 36% se atribuyen al taxano, 20% se asocian al pertuzumab, y 17% al trastuzumab. De este grupo, los efectos más frecuentes fueron la neutropenia y la diarrea. (38)

Este estudio, también observó la eficacia del paclitaxel siendo éste una alternativa válida al docetaxel como quimioterápico dentro de la combinación. La muestra era de 1436 pacientes, de las cuales 588 se trataron con paclitaxel y el resto con docetaxel. En cuanto a

su seguridad, docetaxel obtuvo una incidencia del 15% en grado 3 de neutropenia en comparación con un 5%, que obtuvo el paclitaxel. La neutropenia febril también marcó diferencias entre estos dos fármacos; 11% con docetaxel y 1% con paclitaxel.

Los efectos adversos letales fueron principalmente neumonía, sepsis y parada cardíaca. Se obtuvieron un total de 31 fallecidos (2% del total de la muestra). Las causas más frecuentes de muerte en ambos grupos fueron la neutropenia febril y las infecciones. (38)

(ver anexos: figura 4)

En conclusión, CLEOPATRA ha sido el ensayo pionero para la aprobación del doble bloqueo trastuzumab y pertuzumab junto con docetaxel como primera línea de tratamiento en estas pacientes. Gracias a este ensayo, se ha demostrado la eficacia en la adición de pertuzumab a la terapia anterior y los beneficios en la OS y en la SLE. (37) Además, se han realizado seguimientos posteriores como es el caso del estudio PERUSE, en el que se observa la seguridad y se reitera la eficacia del fármaco. Además, gracias a este estudio se estableció el paclitaxel como alternativa al docetaxel ya que se describió como un taxano equivalente en cuanto a la eficacia pero menos tóxico que el docetaxel.(38)

5.2.2. Trastuzumab-emtansina (T-DM1):

La combinación de Trastuzumab con emtansina (T-DM1) es un conjugado que contiene un anticuerpo monoclonal anti-Her2 (trastuzumab) unido covalentemente con un inhibidor de microtúbulos DM1 (emtansina). Es el primer Anticuerpo conjugado (Antibody-Drug Conjugated) que demostró beneficio en cáncer de mama. El trastuzumab actúa extracelularmente de forma selectiva sobre las células que sobreexpresan Her2 y facilita la entrada a nivel intracelular del DMI en las células tumorales inhibiendo así la función de los microtúbulos y derivando en la muerte celular. (39)

EMILIA es un estudio fase III multicéntrico, randomizado, que incluye a 991 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico en progresión a una primera línea de tratamiento con taxanos en combinación con tratamiento anti-Her2 (trastuzumab). A cada paciente se le asignó de manera aleatoria la combinación

trastuzumab-emtansina (T-DM1) (495 pacientes) o capecitabina-lapatinib (XL) (496 pacientes) con un ratio 1:1. El estudio incluyó a pacientes con cáncer de mama Her2 positivo con enfermedad medible o no medible, metástasis tratadas y asintomáticas, y con un ECOG de 0-1. Por el contrario, se excluyeron a aquellas pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas, no tratadas o que habían recibido tratamiento en los últimos dos meses; y que sólo tuvieran enfermedad cerebral. (39)

Las pacientes recibían o bien 3,6 mg/kg intravenosos de T-DMI cada 21 días o bien 100 mg/m² por vía oral dos veces al día durante los primeros 14 días de capecitabina y 1250 mg cada día durante el ciclo de 21 días de lapatinib. Dentro de la muestra, las pacientes podían tener metástasis cerebrales de base o bien haberlas desarrollado durante el estudio. Las pacientes con metástasis cerebrales de base presentaban características similares a la población con intención de tratar. Los parámetros seleccionados para el estudio fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) y el tiempo de progresión de síntomas (TPS) y la metodología utilizada para su estudio fue la de Kaplan-Meier. (39)

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), las pacientes tratadas con T-DM1 mostraron una supervivencia de 9,6 meses respecto a las tratadas con capecitabina-lapatinib (XL) cuya supervivencia fue de 6,4 meses (39).

(ver anexos: figura 5)

A nivel de Supervivencia Global (SG) los resultados obtenidos en la población con intención de tratar del estudio EMILIA fue de 30.9 meses en el grupo T-DM1 y 25.1 meses en el grupo XL (HR=0.68; p<0,001).(39)

(ver anexos: figura 6)

De forma secundaria se evaluó también la respuesta objetiva (parcial o completa) al tratamiento y la duración de respuesta al mismo. En las pacientes tratadas con T-DMI (43.6%) se obtuvo una respuesta objetiva mayor que el grupo XL (30.9%) y la media de duración de respuesta fue de 12.6 meses en el grupo T-DMI versus 6.5 meses en el grupo XL:

(Ver anexos: tabla 1)

En cuanto a los efectos adversos de los tratamientos, se objetivaron en 76 pacientes con T-DMI y en 88 pacientes con XL. La diarrea y la eritrodiseptesia palmoplantar fueron los efectos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes en el grupo XL, afectando al 20,4% de las pacientes y al 16,4% de ellas respectivamente. Sin embargo, el evento más frecuente en el grupo T-DMI fue la trombocitopenia (12,9%) y el aumento de las enzimas hepáticas (AST y ALT) en el 2,9%. Cabe destacar que la mayoría de los efectos adversos relacionados con el T-DMI ocurrían durante los dos primeros ciclos de tratamiento y no impedían continuar con el tratamiento. Finalmente, la incidencia global de efectos adversos fue mayor en el grupo de T-DMI (29,8%) respecto al XL (15,8%). El único evento de grado 4 fue una hemorragia digestiva en una paciente con T-DMI pero con recuento plaquetario normal. Por otra parte, la mayoría de pacientes mantuvieron una fracción de eyección (FEVI) igual o superior al 45% (el 97.1% en el grupo T-DMI y 93% en el grupo XL) y sólo tres pacientes de cada grupo tuvieron una FEVI<40%. (39)

En relación a los fallecimientos del estudio, la mayoría se atribuyeron a la progresión de la enfermedad (123 muertes [96.1%] en el grupo XL y 91 muertes (96.8%) en el grupo T-DMI). Cabe destacar que los cinco fallecimientos fueron relacionados con los efectos adversos de los fármacos y ocurrieron 30 días después de la última dosis de tratamiento. En el grupo XL, hubo cuatro muertes por enfermedad coronaria, fracaso multiorgánico, coma e hidrocefalia mientras que el grupo T-DMI, hubo únicamente una debido a una encefalopatía metabólica después de la progresión a nivel del sistema nervioso central. (39)

(Ver anexos: tabla 2)

Por tanto, las pacientes tratadas con T-DMI presentaron una supervivencia global mayor comparada con las que recibieron XL. Sin embargo, las diferencias entre ambos subgrupos en la supervivencia libre de enfermedad y en el tiempo de progresión de síntomas son menores, si bien sí que se obtienen resultados estadísticamente significativos a favor al T-DMI. (39)

I.E. Krop et al, llevaron a cabo un análisis del estudio EMILIA en el que se analizó la incidencia de metástasis en el sistema nervioso central después del tratamiento con T-DM1 respecto a las tratadas con XL y la eficacia del tratamiento específicamente en las pacientes con metástasis cerebrales preexistentes. Basándose en la muestra de EMILIA, de las 495 pacientes tratadas con T-DM1, 50 de ellas presentaban metástasis cerebrales de base; mientras que de las 596 tratadas con XL, 45 de ellas presentaban metástasis de base. Cabe destacar que las pacientes que presentaban metástasis de base presentaban características similares a la población con intención de tratar (ITT). (40)

En primer lugar, la diferencia en el tiempo de progresión de síntomas entre las tratadas con T-DM1 y las tratadas con XL no fue estadísticamente significativa: 7.2 meses vs. 5.5 meses (40).

(ver anexos: figura 7)

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en las pacientes con metástasis cerebrales de base, las pacientes tratadas con T-DM1 mostraron una supervivencia de 5.9 meses respecto a las tratadas con capecitabina-lapatinib (XL) cuya supervivencia fue de 5.7 meses (40).

(ver anexos: figura 8)

La supervivencia global (OS) en las pacientes con metástasis cerebrales de base fue de 26.8 meses en el grupo T-DM1 y 12.9 meses en el grupo XL siendo congruentes con los resultados obtenidos en el estudio EMILIA, anteriormente mencionadas y demuestra una capacidad del TDM-1 mayor para actuar a nivel de sistema nervioso central. (40)

(ver anexos: figura 9)

Esta discrepancia entre los resultados de la SG y la SLE puede deberse a un tamaño muestral bajo o bien a la asimetría de terapias anticancerígenas utilizadas después del estudio. Cabe destacar que la progresión de metástasis cerebrales durante el estudio fue similar en ambos

grupos, independientemente de que tuvieran o no metástasis en el SNC de base. No se observaron nuevos efectos adversos en pacientes con metástasis cerebrales de base. (40)

Asimismo, la evaluación de la enfermedad cerebral se realizó de manera retrospectiva y exploratoria pero al no haber un diagnóstico de screening establecido puede haber un infradiagnóstico de las metástasis cerebrales y, por tanto, una menor incidencia de metástasis cerebrales en ambos grupos. Además, en las pacientes tratadas con XL puede haberse desestimado la incidencia de metástasis cerebrales debido a que su ITT presentaba una menor SLE y por ello, menor posibilidad de detectar metástasis cerebrales.(40)

En conclusión, los resultados del estudio EMILIA defienden el uso de T-DMI en pacientes con cáncer de mama Her2 positivos con metástasis cerebrales que hayan recibido previamente terapia con taxanos y trastuzumab; ya que puede proporcionar ventajas en términos de supervivencia sin incrementar el riesgo de progresión de enfermedad cerebral. (40)

5.2.3. Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)

T-Dxd es un nuevo anticuerpo conjugado (ADC) que contiene trastuzumab unido covalentemente a deruxtecan, un derivado de exatecán, inhibidor de la topoisomerasa I, mediante un enlazador escindible formado por tetrapéptidos.

Deruxtecán tiene una potencia 10 veces superior que el metabolito activo del irinotecán y presenta una alta permeabilidad a las membranas celulares, lo que facilita su diseminación en el microambiente tumoral y el alcance de células tumorales vecinas. T-Dxd presenta una mayor relación fármaco-anticuerpo que trastuzumab emtansina (aproximadamente 8 frente a 3-4), y a la vez conserva un perfil farmacocinético favorable. Todo esto permite proporcionar una potente carga citotóxica que se internaliza selectivamente y esto reduce los efectos tóxicos sistémicos. (41)

Se realizó un estudio de fase 1 por Tamura, Tsurutani et al no aleatorizado, abierto y de dosis múltiples con el objetivo de evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad de T-Dxd en tumores sólidos avanzados que expresan Her2 positivo en pacientes que hubieran recibido

dos líneas de tratamiento previo. Los resultados eran una tasa de respuesta confirmada del 59,5% y una mediana de la duración de la respuesta de 20,7 meses. Además se comprobó un perfil de seguridad manejable con una dosis de 5,4 mg o 6,4 mg por kg. Con estos resultados tan prometedores, se decidió realizar un estudio en fase 2. (41)

Un estudio de fase 2 (DESTINY-Breast01) en pacientes con cáncer de mama metastásico Her2 positivo que habían sido tratados previamente con trastuzumab emtansine, se dividió en dos partes. En la primera se analizó la farmacocinética y se buscó la dosis recomendada y en la segunda parte se valoró la eficacia y seguridad de esa dosis. (42)

Las pacientes escogidas eran adultas (más de 18 años, excepto en Japón y Corea del Sur, que eran mayores de 20 años) y tenían ECOG de entre 0-1 (escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este). Se excluyeron a aquellas pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o no tratadas o si tenían antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial no infecciosa o neumonitis por uso de glucocorticoides.(42)

El criterio principal de valoración fue la respuesta general a trastuzumab deruxtecan en pacientes que tuvieron progresión del tumor durante o después de la administración de trastuzumab emtansina y que habían recibido la dosis recomendada en las partes 1 y 2 del estudio. También se valoraron de forma secundaria la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general entre otros. El análisis primario se realizó con al menos 6 meses de seguimiento después de recibir la dosis recomendada de T-Dxd. La mediana de duración del tratamiento fue de 10 meses y la de duración del seguimiento fue de 11,1 meses. (42)

Entre los 184 pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecan con dosis de 5,4 mg/kg, la tasa de respuesta confirmada fue del 60,9%; de estos pacientes, el 6% tuvo una respuesta completa y el 54,9% tuvo una respuesta parcial. La tasa de control de la enfermedad fue del 97,3% y la tasa de beneficio clínico fue del 76,1%.(42)

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,6 meses, que era el momento en el que se les realizaba la primera prueba de imagen de seguimiento. La mediana de duración de la

supervivencia libre de progresión fue de 16,4 meses entre todos los pacientes. La supervivencia global estimada fue del 93,9% a los 6 meses y del 86,2% a los 12 meses. (42)

(ver anexos: figura 10 a) y b)

En conclusión, el DESTINY-Breast01 mostró que su actividad antitumoral resultaba duradera en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para Her2 que recibieron un tratamiento previo. (42)

El 99,5% de las pacientes tuvo al menos un evento adverso durante el tratamiento. Los que más frecuentemente se observaron son náuseas, anemia, inmunosupresión y enfermedad pulmonar intersticial. Los eventos adversos llevaron a la interrupción de la dosis en 65 pacientes y a la reducción de la dosis en 43 pacientes. Se informaron un total de 25 muertes, de las cuales 18 sucedieron durante el seguimiento, 2 de estas fueron causadas por eventos asociados a la enfermedad pulmonar intersticial que comenzaron durante el tratamiento. Los investigadores consideraron que las 16 muertes restantes no estaban relacionadas con trastuzumab deruxtecan. (42)

El estudio explica que la tasa de respuesta y la eficacia observadas con T-Dxd en este estudio parecían superar a TDMI, considerado segunda línea hasta el momento. Se comenta que esta mayor eficacia podría ser debida a sus propiedades farmacológicas, explicadas anteriormente, relacionadas con la mayor carga de quimioterapia en el T-Dxd. (42)

A continuación se realizó un estudio fase 3 randomizado y abierto (DESTINY-Breast03) a raíz de los resultados obtenidos en el anterior estudio. Comparó la eficacia y seguridad entre trastuzumab-emtansine y trastuzumab deruxtecan. La población seleccionada eran pacientes con cáncer de mama Her2 positivo, irreseccable o metastásico que había progresado durante o después del tratamiento con trastuzumab y un taxano en el contexto de enfermedad avanzada o metastásica. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión y también se valoraron de forma secundaria la supervivencia global, la respuesta objetiva y la seguridad.(43)

La muestra fue de 500 pacientes asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir trastuzumab deruxtecan o trastuzumab emtansina. La mediana de duración del seguimiento fue de 16,2 meses con trastuzumab deruxtecan y 15,3 meses con trastuzumab emtansina.(43)

El porcentaje de pacientes que estaban vivos a los 12 meses era del 94,1% con trastuzumab deruxtecan y del 85,9% con trastuzumab emtansina. El tratamiento con trastuzumab deruxtecan mostró un beneficio sobre trastuzumab emtansina con respecto a la supervivencia libre de progresión. A los 12 meses, el porcentaje de pacientes que estaban vivos sin progresión de la enfermedad, era del 75,8% con trastuzumab deruxtecan y del 34,1% con trastuzumab emtansina. Los resultados mostraron que el riesgo de progresión o de muerte con T-Dxd era menor que con T-DM1 (reducción de aproximadamente el 70%). (43)

(ver anexos: figura 11 a) y b)

Se produjo una respuesta en el 79,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecan en comparación con el 34,2% de los que recibieron trastuzumab emtansina. (43)

(ver anexos: figura 12)

En conclusión, con respecto a T-Dxd, ha demostrado un beneficio tanto en SLP como en tasa de respuesta en comparación con T-DM1 estadísticamente significativo, lo que le hace ser el tratamiento de elección en las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo en progresión a una primera línea de tratamiento con quimioterapia, Trastuzumab y pertuzumab. (43)

En cuanto a las pacientes con metástasis cerebrales, el estudio TUXEDO-1 en fase 2 valoró la eficacia a nivel de tasa de respuestas intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales activas, es decir, no tratadas (no se excluyen pacientes con síntomas neurológicos) y en pacientes con metástasis cerebrales tratadas previamente con terapia local o sistémica. El criterio principal de valoración fue la tasa de respuesta intracraneal. Los criterios de valoración secundarios eran: tasa de beneficio clínico en el sistema nervioso central, tasa de

respuesta extracraneal, SLP y SG. La población con intención de tratar resultó ser de 15 pacientes y la mediana de seguimiento fue de 12 meses.

La tasa de respuesta intracraneal fue del 73,3% y en 2 pacientes se obtuvo una respuesta completa (44).

(ver anexos: figura 13)

La mediana de SLP fue de 14 meses, con independencia de la radioterapia local previa, administración de T-DM1 y estado ECOG. No se alcanzó la mediana de supervivencia global y tres pacientes habían muerto en la mediana de seguimiento de 12 meses.

En pacientes con metástasis cerebrales activas de cáncer de mama positivo para Her2 se debe seguir estudiando como una opción de tratamiento.(44)

Se registró un total de seis efectos adversos graves en cuatro pacientes. Los efectos adversos más relevantes fueron enfermedad pulmonar intersticial y descenso sintomático de la FEVI.

TUXEDO-1 generó la mayor población de pacientes con metástasis cerebrales activas acumulada en un ensayo aleatorizado hasta la fecha, el 60% tenía metástasis cerebrales al inicio del estudio.

5.2.4. Tucatinib en combinación con capecitabina y trastuzumab:

Tucatinib es un inhibidor de tirosin quinasa (TKI) que es selectivo para el dominio de la quinasa del receptor Her2 y se administra de forma oral. (45)

La combinación de Tucatinib con Capecitabina y Trastuzumab se ha estudiado en el estudio Her2Climb por Murthy et al, en pacientes en progresión tras dos líneas de tratamiento anti-Her2. (45)

En este estudio se comparó la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global entre dos grupos; el grupo experimental consistía en administrar tucatinib + capecitabina +

trastuzumab y al grupo control se les administraba placebo + capecitabina + trastuzumab. (45)

Se seleccionaron pacientes con cáncer de mama Her2 positivo, previamente tratadas con pertuzumab más trastuzumab más taxano y en segunda línea, tratadas con trastuzumab-emtansine consiguiendo una muestra de 612 pacientes.(45)

La supervivencia global después de 2 años fue de 44,9% en el grupo experimental y 26,6% en el grupo placebo y la media de supervivencia global fue de 21,9 meses y de 17,4 meses, respectivamente. La media de SLP fue de 7,6 meses y 5,4 meses, respectivamente.(45)

Además, en este estudio se evaluó el efecto sobre las metástasis a nivel de la leptomeninge, con un aumento de la supervivencia global de 4-5 meses a 10 meses al usar tucatinib, aunque esta última parte aún está en estudio.

Por otro lado, el estudio también evalúa la seguridad del tucatinib, y por tanto debemos mencionar que los efectos adversos del fármaco, fueron peores que el resto de anti-Her2 y entre ellos encontramos diarrea, vómitos y elevación de transaminasas. (45)

En definitiva, se demostró que el uso del tucatinib en combinación con capecitabina y trastuzumab aumentaba significativamente, tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión, en comparación con placebo, en pacientes Her2 positivo con metástasis cerebrales. A pesar de ello, es un fármaco indicado por la FDA y la EMA pero sin acceso actualmente en nuestro entorno. (45)

5.2.5. Lapatinib ó neratinib y capecitabina

Lapatinib y neratinib son fármacos inhibidores de la tirosin quinasa, el primero es reversible y el segundo es irreversible, que se han estudiado en el entorno de cáncer de mama Her2 positivo.

En el caso de lapatinib con capecitabina se han realizado diversos estudios. Entre ellos, encontramos el LANDSCAPE, un estudio en fase 2 con 45 pacientes que tenían metástasis

cerebrales no tratadas previamente. El tratamiento se administró en ciclos de 21 días: los pacientes recibieron lapatinib (1250 mg, por vía oral) todos los días y capecitabina (2000 mg/m², vía oral) durante los primeros 14 días del ciclo. (46)

El criterio principal de valoración fue la respuesta general a nivel del sistema nervioso central. Todas las respuestas debían confirmarse cuatro semanas después de la respuesta inicial. El 65.9% de las pacientes presentaron una respuesta, todas parciales. Un 49% presentaron efectos adversos y entre los más frecuentes encontramos la diarrea y el síndrome mano-pie.

La conclusión a la que llegó este ensayo es que lapatinib y capecitabina podrían resultar útiles como tratamiento de primera línea de las metástasis cerebrales del cáncer de mama Her2 positivo. (46)

También se han realizado estudios en pacientes con cáncer de mama y metástasis en SNC tratadas previamente. En este caso los resultados fueron inferiores, solo el 20% consiguieron una respuesta en SNC. (47)

En el caso de neratinib en combinación con capecitabina, se presentaron los datos del estudio NALA. Es un ensayo fase III aleatorizado en el que se compara neratinib y capecitabina (N+C) con lapatinib más capecitabina (L+C) en pacientes con cáncer de mama Her2 positivo con metástasis en SNC y que hayan recibido 2 regímenes previos de tratamiento. En el grupo de neratinib y capecitabina, se añadió medicación antidiarreica profiláctica durante el primer ciclo. (48)

Los objetivos primarios fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Las evaluaciones de los tumores se realizaron cada 6 semanas mediante TC y RM. Los criterios de valoración secundarios fueron el tiempo hasta la intervención para la enfermedad metastásica del SNC, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta y la tasa de beneficio clínico.(48)

La muestra total resultó ser de 614 personas. La mediana de duración del seguimiento fue de 29,9 meses. El tratamiento con N+C mejoró significativamente la SLP según la evaluación

central. Y aunque se observó una diferencia numérica a favor de N+C para la supervivencia global, no se alcanzó significación estadística. También cabe destacar que la mayoría de los análisis de subgrupos preespecificados de SLP mostraron un beneficio de neratinib.(48)

La tasa de respuesta objetiva confirmada en pacientes con enfermedad medible en la selección fue del 32,8% para N1C y del 26,7% para L1C. Y la duración de respuesta mediana fue de 8,5 meses para neratinib versus 5,6 meses para lapatinib. En cuanto a los efectos adversos, 611 pacientes tuvieron EA emergentes del tratamiento y 196 fueron EA graves. (48)

El ensayo NALA demostró la superioridad de N+C sobre L+C después de 2 líneas de terapias dirigidas a Her2 en el entorno metastásico. Hubo un beneficio estadísticamente significativo en la SLP a favor de N+C, lo que se traduce en una mejora media de la SLP a los 2,2 meses sin un beneficio significativo en la SG. Significativamente menos pacientes en el grupo de neratinib requirieron intervención para la enfermedad del SNC, lo que sugiere prevención de la enfermedad del SNC o retraso en su desarrollo. (48)

En cuanto a las limitaciones del estudio, N+C usó una dosis más baja de capecitabina que L+C; sólo el 35% de los pacientes recibieron tratamiento previo con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1, que pueden considerarse el estándar de atención para el CMM; y el estado de Her2 se determinó en gran medida a partir del tejido tumoral primario (63 %). Además, la presencia de enfermedad del SNC al inicio del estudio no se confirmó con resonancia magnética. (48)

En conclusión, NALA es el primer estudio que demuestra la superioridad de un TKI dirigido a Her2 sobre otro en MBC y proporciona evidencia de la eficacia y tolerabilidad de N+C en este entorno. Por todo ello, neratinib y capecitabina es una opción de tratamiento adecuada para pacientes con CMM Her2 positivo que progresa después de 2 líneas de tratamiento dirigido a Her2.(48)

5.2.3. Algoritmo de tratamiento sistémico

(ver anexos: figura 14)

En este apartado, se exponen resumidamente las diferentes líneas de tratamiento actualizadas para las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo y metástasis cerebrales.

6. CONCLUSIONES

El cáncer de mama Her2 positivo se ha relacionado con una mayor incidencia de metástasis cerebrales, tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad primaria, como con ésta en progresión o incluso años después del control de la enfermedad sistémica.

La aparición de terapias sistémicas anti-Her2 supuso un punto de inflexión en el pronóstico de este subtipo molecular, mejorando la supervivencia. A pesar de ello, cabe destacar que existen limitaciones en la penetración de estos fármacos a través de la barrera hematoencefálica.

Debido a esto, el tratamiento local y sistémico de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivo y metástasis cerebrales sigue en constante estudio y cambio. Partiendo de esta premisa, decidimos basar nuestro trabajo en la revisión de las diferentes líneas de tratamiento y sus indicaciones en este perfil de pacientes.

Clásicamente, los tratamientos locales han sido la herramienta principal para el control de síntomas relacionados con la enfermedad cerebral, ya que sus efectos adversos eran asumibles dada la baja supervivencia de las pacientes. Sin embargo, el aumento de supervivencia global relacionada con las nuevas líneas de terapia sistémica anti-Her2 positivo han puesto de manifiesto estos efectos secundarios a medio y largo plazo en la práctica clínica diaria, obligando a escoger más rigurosamente la técnica de tratamiento local.

El tratamiento de elección ante una única metástasis asintomática es la cirugía resectiva, obteniéndose mejores resultados en combinación con radioterapia estereotáxica. Ante un número limitado de metástasis, generalmente inferior a cuatro, tiende a haber unanimidad en el uso de radioterapia estereotáxica como opción de tratamiento. Sin embargo, a partir de 4 metástasis cerebrales existe una notable controversia en cuanto a la utilización de SRS y

WBRT. Por un lado, la SRS aporta un beneficio mayor en cuanto a los efectos adversos pero una mayor tasa de recurrencias locales. Por otro lado, el uso de WBRT aporta un pronóstico más favorable pero con una mayor toxicidad cerebral. Por ello, se requieren más estudios comparativos que evalúen el riesgo-beneficio de ambas terapias.

En cuanto al tratamiento sistémico, las nuevas terapias han demostrado una mayor afinidad a nivel intracraneal, siendo efectivos a nivel de control de síntomas y pudiendo sustituir a los agresivos tratamientos locales anteriormente utilizados.

Trastuzumab, como primer fármaco anti-Her2 introducido al mercado generó un cambio radical en el tratamiento gracias a los resultados obtenidos en el estudio CLEOPATRA. Actualmente continúa siendo la primera línea junto con pertuzumab y un taxano.

Además, en los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos que aunque no se usan como primera elección, han permitido dar opciones a pacientes refractarias a la primera línea. Algunos de estos fármacos consisten en la unión de trastuzumab a una molécula quimioterápica. El primero fue trastuzumab-emtansina (T-DMI) que inicialmente se postuló como una segunda línea por sus resultados en EMILIA. Más tarde, se creó trastuzumab-deruxtecan, el cual superó los resultados en supervivencia global y libre de enfermedad de T-DM1 (DESTINY-Breast03), sustituyéndolo como segunda línea. Por ello, hoy en día como tercera línea de tratamiento existen varias opciones, entre ellas el T-DM1, el tucatinib y trastuzumab junto con capecitabina o lapatinib/neratinib mas capecitabina, aunque se requieren más estudios de fase III para comparar la eficacia y toxicidad entre las distintas opciones.

En la actualidad, el tratamiento sistémico comporta un beneficio a nivel del sistema nervioso central que podría evitar tratamientos locales para disminuir su toxicidad. Para seguir avanzando en este contexto, se necesitan más estudios en el futuro.

7. BIBLIOGRAFÍA Y WEBGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2022
2. García-Redondo M, Pareja López A, López Pareja A, et al. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. **Rev de Senol** **2021**; DOI: 10.1016/j.senol.2021.04.002.
3. Perou, C. M., Sorlie, T., Eisen, M. B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature** **2000**; 406 (6797): 747-752.
4. Martín M., Herrero, A., Echavarría I. El cáncer de mama. **Arbor** **2015**; 191 (773): a234.
5. American Society of Clinical Oncology. Estrogen and Progesterone Receptor Testing for Breast Cancer. 2010.
6. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. **J Clin Oncol** **2010**; 28:92. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9844
7. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. **Cochrane Database Syst Rev** **2014**; 6: CD006242. doi: 10.1002/14651858.CD006242.pub2
8. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. **J Clin Oncol** **2004**; 22:2865. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149
9. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022.
10. Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Neuro Oncol** **2021**; 23:894. DOI: 10.1093/neuonc/noaa285.
11. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, Wei W, Zhang Y, Sun S. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. **Oncotarget**. **2017** ;8(17):27990-27996. doi: 10.18632/oncotarget.15856.
12. S.M. Swain, J. Baselga et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. **Annals of Oncology** **25 (2014)**; 1116–1121. doi:10.1093/annonc/mdu133
13. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Neuro Oncol** **2021**;23(6):894-904. doi: 10.1093/neuonc/noaa285.
14. GEICAM. El estudio RegistEM empieza a proporcionar datos relevantes sobre la evolución real de pacientes españolas con cáncer de mama avanzado. **2021**.

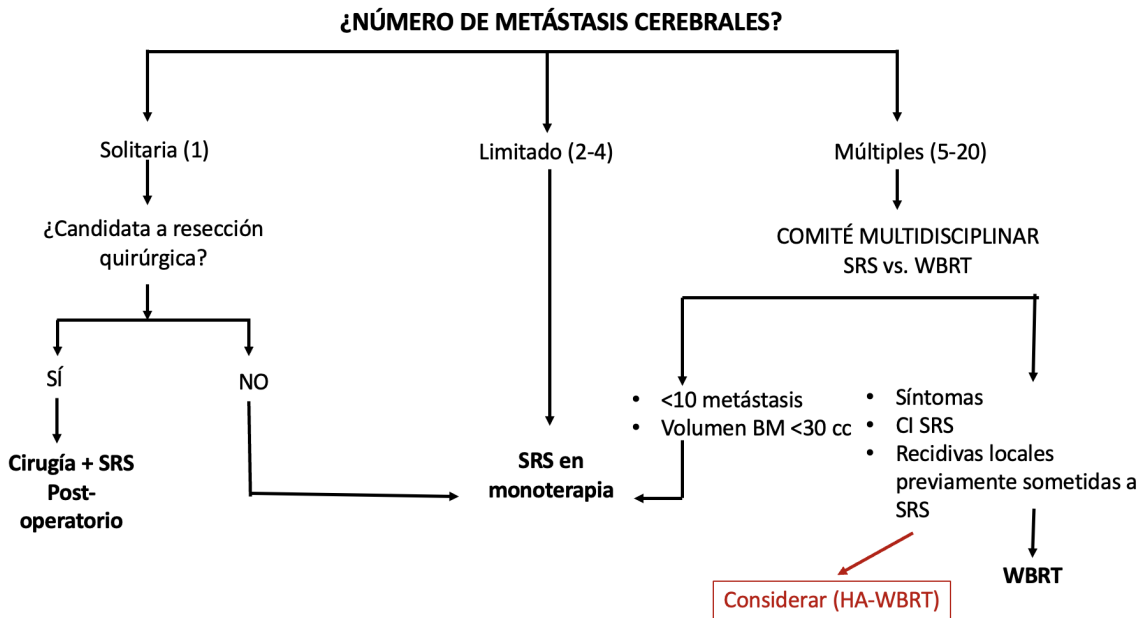
15. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de seno en etapa IV (metastásico).
16. Lin NU, Winer EP, Brain metastases: The HER2 paradigm. **Clin Cancer Res.** **2007;** 13:1648.
17. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). **Ann Oncol** **2006;** 17:935.
18. Pestalozzi BC, Brignoli S, Trastuzumab in CSF. **J Clin Oncol.** **2000;**18:2349–2351. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.11.2349.
19. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central Nervous System Metastases in HER-2–Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: Incidence, Survival, and Risk Factors. **The Oncologist** **2007;** 12 (7): 766–773.
20. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, non-small cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. **Cancer.** **1999;**85(7):1599-1605.
21. Loeffler JS, Patchell RA, Sawaya R. Metastatic brain cancer, in Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, JP Lippincott, 1997; p. 2523.
22. Perkins A, Liu G. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. **Am Fam Physician.** 2016 Feb 1;93(3):211-7. PMID: 26926614.
23. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. **Neurology.** **1993;** 43(9):1678-83. doi: 10.1212/wnl.43.9.1678. PMID: 8414011.
24. Patchell R. Brain metastases. **Handbook of Neurology** **1997;**25:135-149.
25. Wen PY, Loeffler JS. Management of Brain Metastases. **Oncology** **1999;** 13:7
26. Young RJ, Sills AK, Brem S, Knopp EA. Neuroimaging of metastatic brain disease. **Neurosurgery.** **2005;**57 S10-S4. doi:10.1227/01.neu.0000182774.54193.37.
27. Matsuo S, Watanabe J, Mitsuya K et al. Brain metastasis in patients with metastatic breast cancer in the real world: a single-institution, retrospective review of 12-year follow-up. **Breast Cancer Res Treat.** **2017;**162(1):169-179. doi:10.1007/s10549-017-4107-x.
28. Mystakidou K, Kouloulis V, Tsilika E, et al. Is early recognition of radiologically silent brain metastasis from breast cancer beneficial? A retrospective study of 22 cases. **Breast Cancer.** **2004;**11(3):276–281. doi: 10.1007/BF02984549
29. Yan M, Lu HM, Liu ZZ, et al. High risk factors of brain metastases in 295 patients with advanced breast cancer. **Chin Med J (Engl)** **2013;** 126:1269-75

30. Niwinska A, Tacikowska M, Murawska M. The effect of early detection of occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients on survival and cause of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2010) 77:1134–1139
31. Hadjipanteli, A., Doolan, P., Kyriacou, E., & Constantinidou, A. (2020). Breast Cancer Brain Metastasis: The Potential Role of MRI Beyond Current Clinical Applications. *Cancer management and research*, 12, 9953–9964.
32. Bailleux C, Everest L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. **Br J Cancer**. 2021; 124(1): 142–155.
33. Ren D, Cheng H et al. Emerging treatment strategies for breast cancer brain metastasis: from translational therapeutics to real-world experience. **Ther Adv Med Oncol**. 2020; 12.
34. Klaas E, Mohamed S et al. Innovative approaches for breast cancer metastasis to the brain. **Arch Med Case Rep Case Study**. 2022; 6(4): 147.
35. Michel A, Darkwah Oppong M et al. Prediction of Short and Long Survival after surgery for breast cancer brain metastases. **Cancers (Basel)**. 2022; 14 (6): 147.
36. Zimmer A, Van Swearingen A, Anders C. HER2-positive breast cancer brain metastasis: A new and exciting landscape. **Cancer Rep (Hoboken)**.2022; 5(4): e1274.
37. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. **Lancet Oncol**. 2013;14(6):461-471.
38. Bachelot T, Ciruelos E et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER-2 positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). **Ann Oncol** 2019; 30: 766-773.
39. Verma S, Miles D et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. **N Engl J Med** 2012; 367:1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
40. Krop IE, Lin NU et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. **Ann Onc** 2015; 26: 113-119. doi:10.1093/annonc/mdu486
41. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. **Lancet Oncol**. 2019;20(6):816-826. doi:10.1016/S1470-2045(19)30097-X.
42. Modi S, Saura V, Yamashita T, et al. for the DESTINY-Breast01 Investigators . Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER-2 positive breast cancer. **N Engl J Med** 2020; 382: 610-621. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.

43. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al for the DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. **N Engl J Med** 2020; 286: 1143-1154. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.
44. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. **Nat Med.** 2022; 28(9): 1840-1847. doi: [10.1038/s41591-022-01935-8](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01935-8).
45. Murphy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab and capecitabine for HER-2 positive metastatic breast cancer. **N Engl J Med** 2020; 382: 597-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
46. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. **Lancet Oncol.** 2013;14(1):64-71. doi:10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
47. Lyn NU, Diéras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. **Clin Cancer Res.** 2009; 15(4): 1452-1459.
48. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2- directed regimens; Phase III NALA trial. **J Clin Oncol.** 2020; 38(27): 3138-3149. doi: [10.1200/JCO.20.00147](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00147).

8. ANEXOS

Figura 1: Algoritmo de tratamiento local de las metástasis cerebrales:



SRS: Stereotactic radiosurgery; BM: Brain Metastases; WBRT: Whole Brain Radiotherapy; HA-WBRT: Hippocampal avoiding Whole Brain radiation therapy.

Figura 2. Duración del periodo de supervivencia libre de progresión en meses en el estudio PERUSE (38).

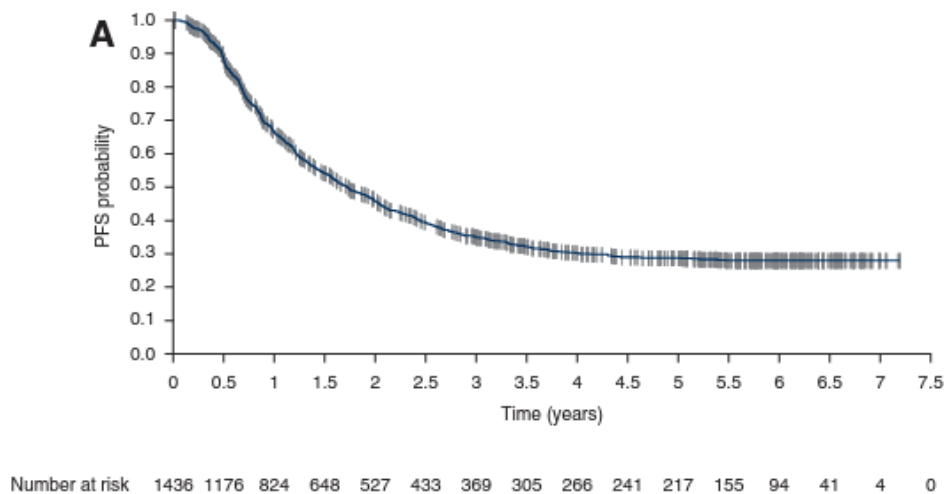


Figura 3. Supervivencia global en años del estudio PERUSE (38).

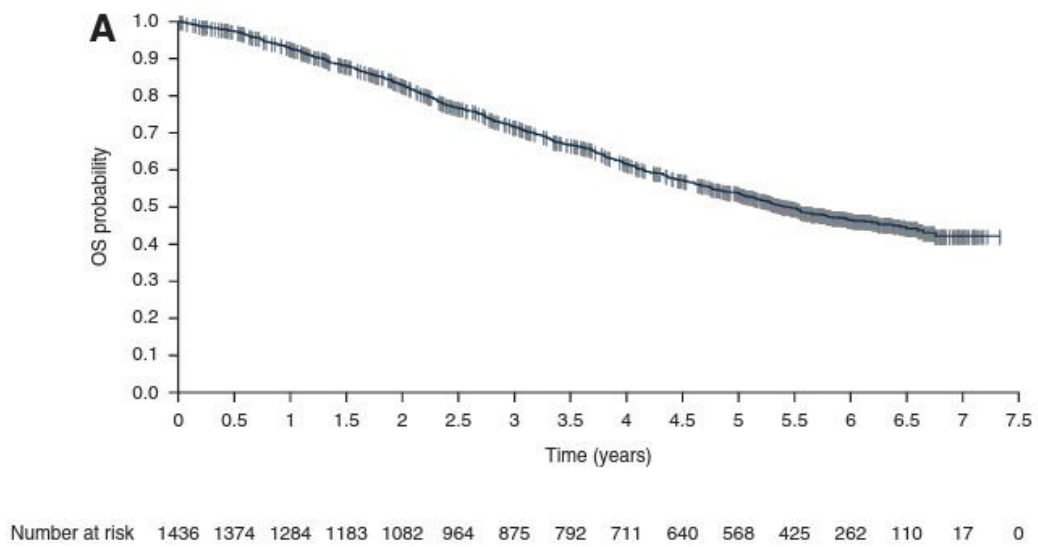


Figura 4. Efectos adversos más comunes en el estudio PERUSE (38).

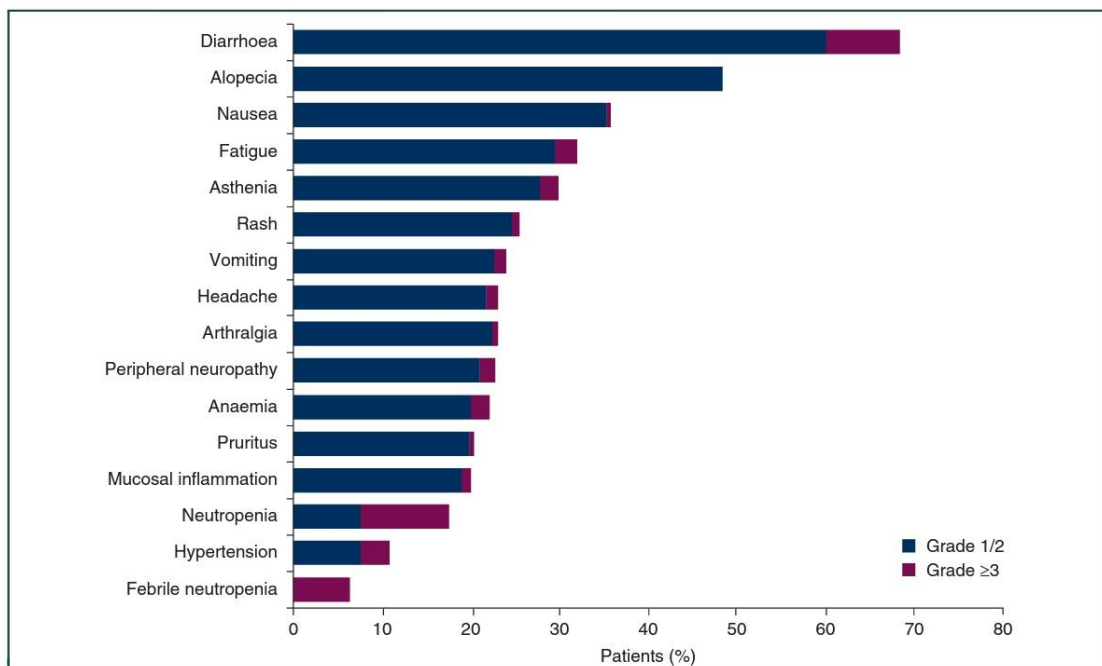


Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad en meses de Lapatinib-Capecitabina y T-DM1 en estudio EMILIA (39).

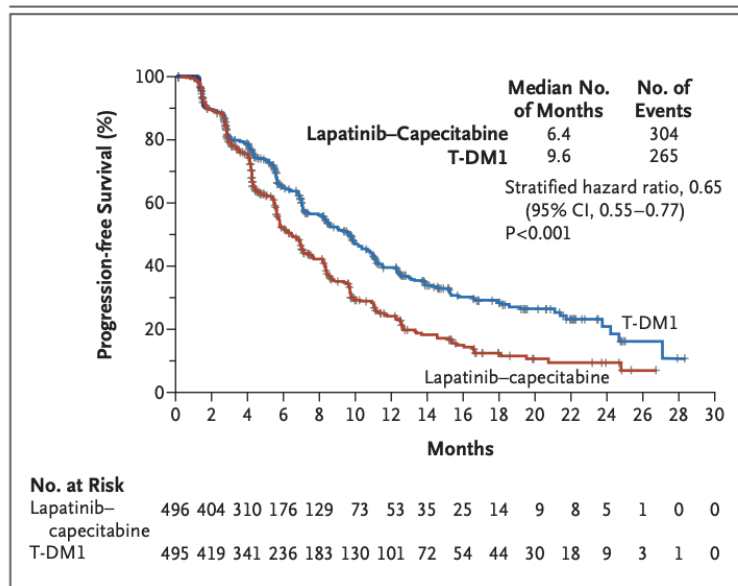


Figura 6. Supervivencia global en meses de Lapatinib-Capecitabina y T-DM1 en estudio EMILIA (39)

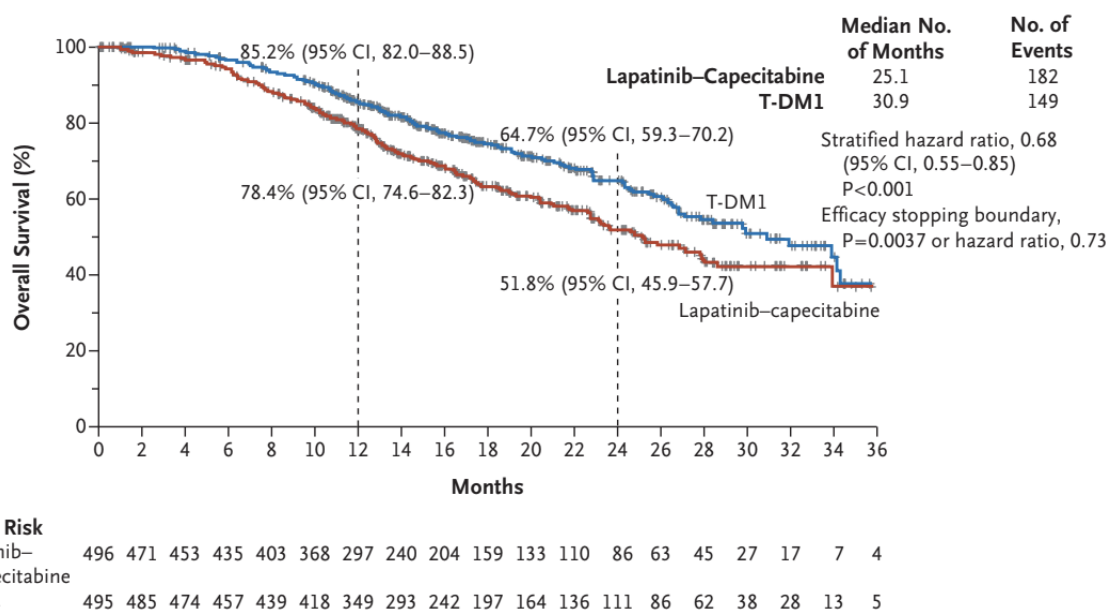


Tabla 1. Respuesta objetiva y duración de la respuesta en Lapatinib-Capecitabina y T-DM1.
(39)

Variable	Lapatinib plus Capecitabine (N=389)	T-DM1 (N=397)	Difference	P Value
Complete or partial response				
No. of patients	120	173		
Percent (95% CI)	30.8 (26.3–35.7)	43.6 (38.6–48.6)	12.7 (6.0–19.4)	<0.001
Complete response — no. (%)	2 (0.5)	4 (1.0)		
Partial response — no. (%)	118 (30.3)	169 (42.6)		
Duration of complete or partial response — mo				
Median	6.5	12.6		
95% CI	5.5–7.2	8.4–20.8		

Tabla 2. Efectos adversos en lapatinib-capecitabina y T-DM1.(39)

Adverse Event	Lapatinib plus Capecitabine (N=488)		T-DM1 (N=490)	
	Events of Any Grade	Events of Grade 3 or Above	Events of Any Grade	Events of Grade 3 or Above
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	477 (97.7)	278 (57.0)	470 (95.9)	200 (40.8)
Specific events†				
Diarrhea	389 (79.7)	101 (20.7)	114 (23.3)	8 (1.6)
Palmar–plantar erythrodysesthesia	283 (58.0)	80 (16.4)	6 (1.2)	0
Vomiting	143 (29.3)	22 (4.5)	93 (19.0)	4 (0.8)
Neutropenia	42 (8.6)	21 (4.3)	29 (5.9)	10 (2.0)
Hypokalemia	42 (8.6)	20 (4.1)	42 (8.6)	11 (2.2)
Fatigue	136 (27.9)	17 (3.5)	172 (35.1)	12 (2.4)
Nausea	218 (44.7)	12 (2.5)	192 (39.2)	4 (0.8)
Mucosal inflammation	93 (19.1)	11 (2.3)	33 (6.7)	1 (0.2)
Anemia	39 (8.0)	8 (1.6)	51 (10.4)	13 (2.7)
Elevated ALT	43 (8.8)	7 (1.4)	83 (16.9)	14 (2.9)
Elevated AST	46 (9.4)	4 (0.8)	110 (22.4)	21 (4.3)
Thrombocytopenia	12 (2.5)	1 (0.2)	137 (28.0)	63 (12.9)

* The safety population included all patients who received at least one dose of the study treatment. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† Listed are adverse events of grade 3 or above with an incidence of 2% or higher in either group.

Figura 7. Proporción libre de síntomas en meses en pacientes tratadas con XL y T-DM1. (40)

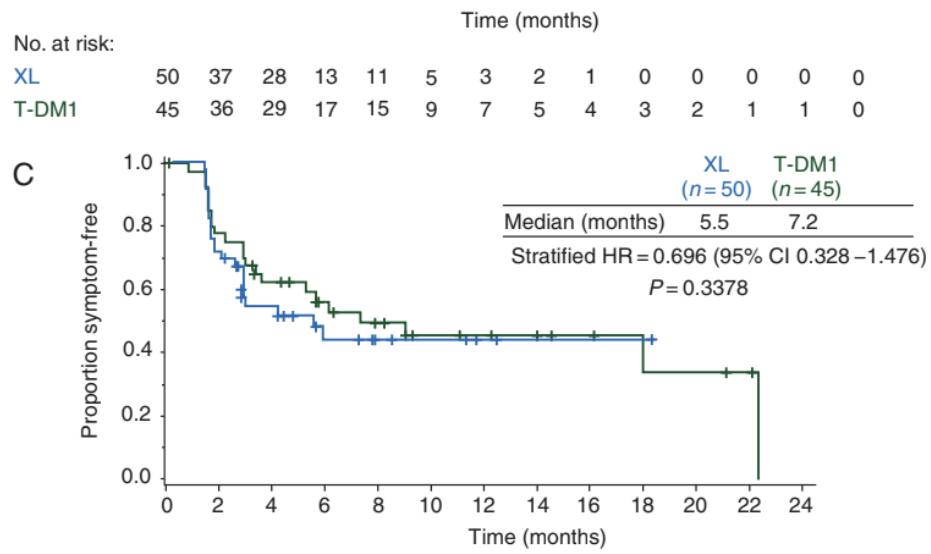


Figura 8. Supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratadas con XL o T-DM1. (40)

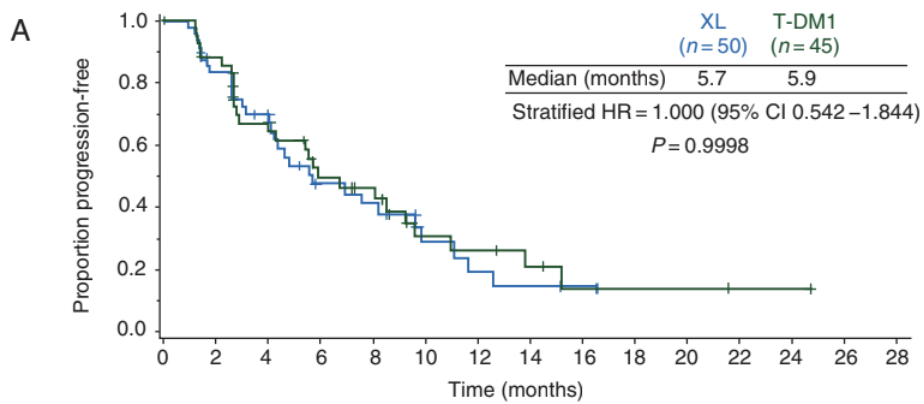


Figura 9. Supervivencia global en meses en pacientes tratadas con XL o T-DM1. (40)

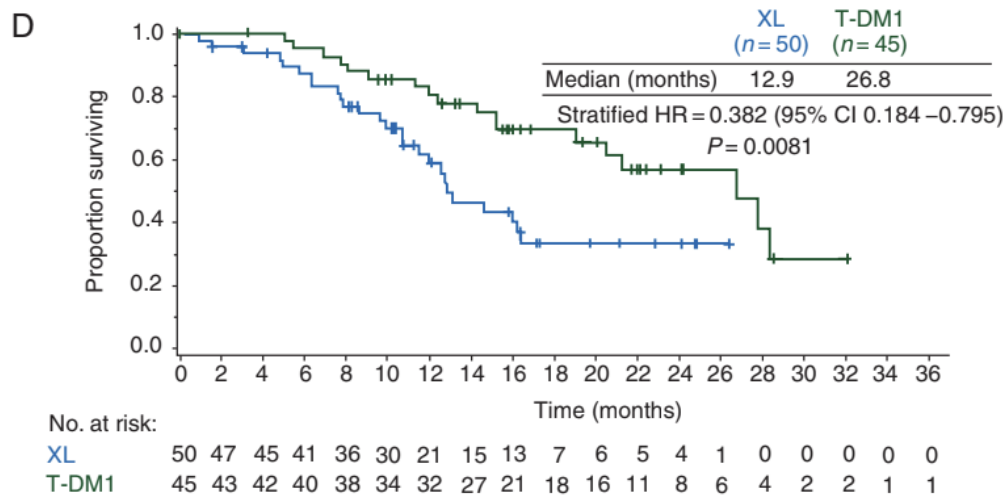


Figura 10. a) Probabilidad de mantenimiento de respuesta en meses en pacientes en tratamiento con trastuzumab deruxtecan. b) Supervivencia libre de enfermedad en meses en pacientes en tratamiento con trastuzumab deruxtecan. (42)

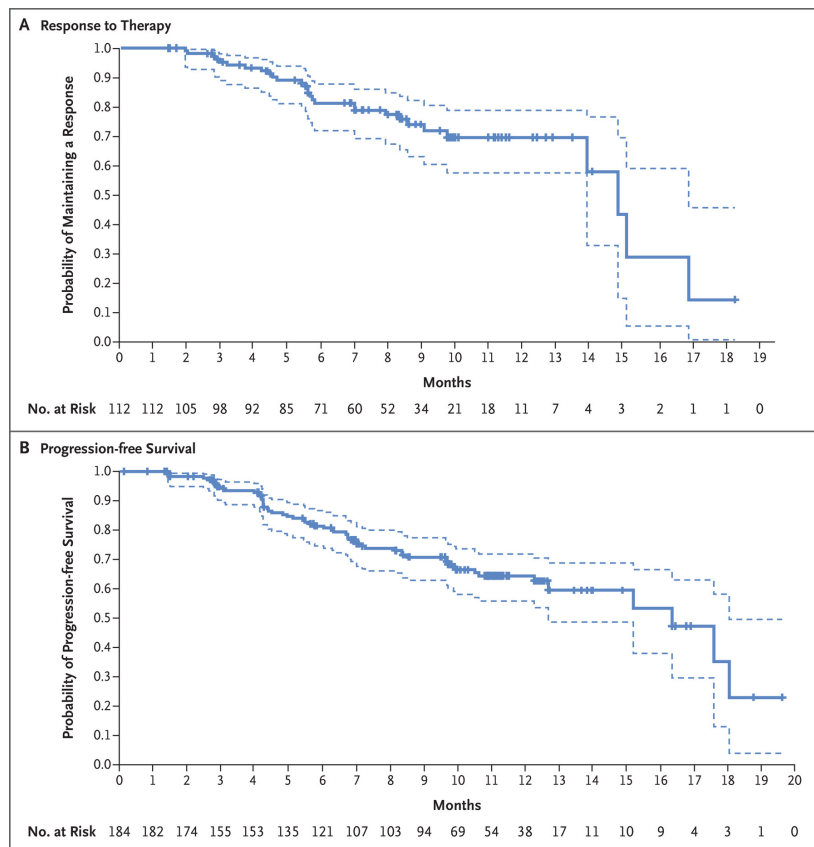


Figura 11. a) supervivencia libre de progresión en meses en pacientes con tratamiento trastuzumab deruxtecan o trastuzumab emtansine. b) Supervivencia libre de progresión en subgrupos específicos.(43)

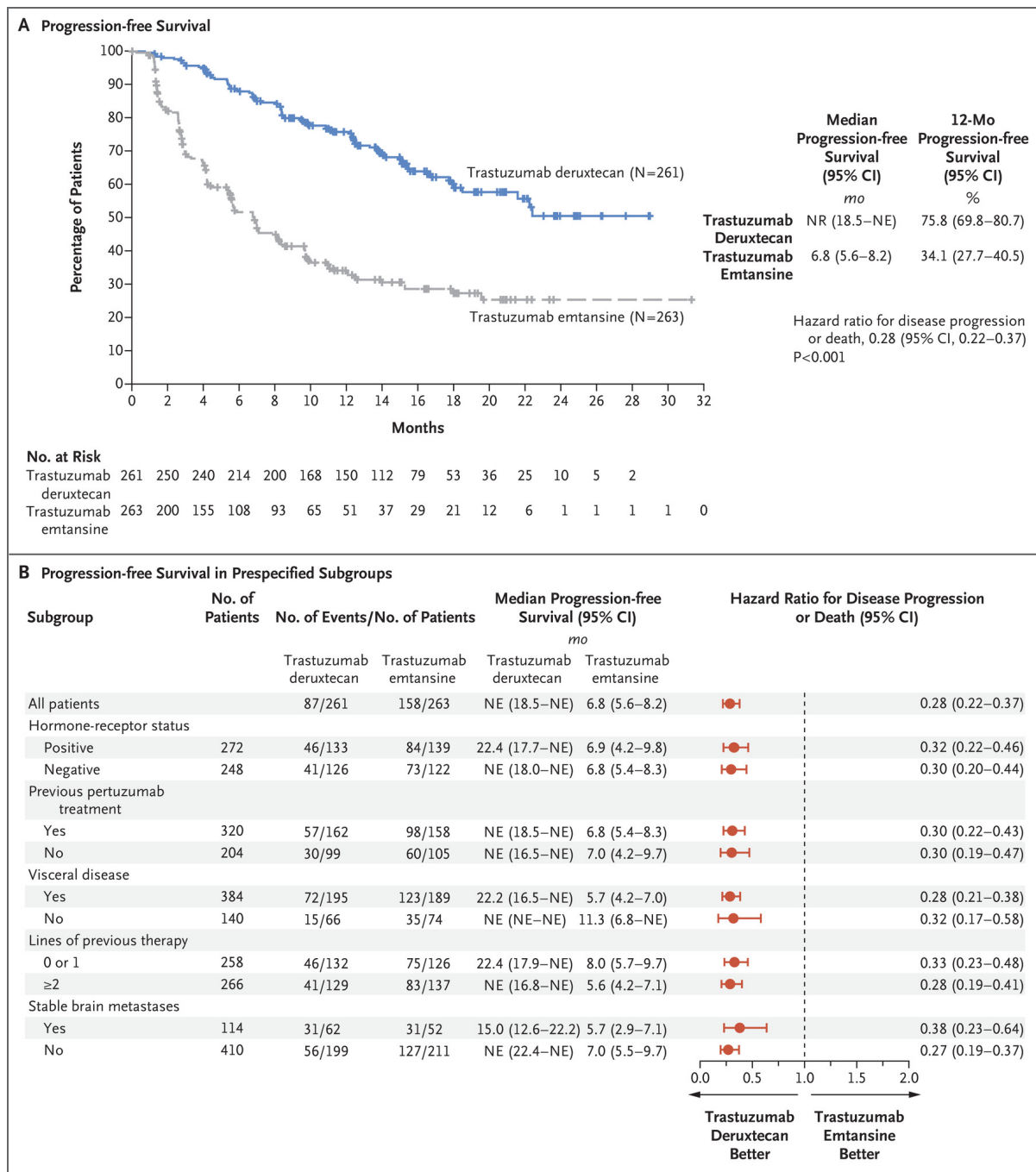


Figura 12. Actividad antitumoral (cambios en el tamaño del tumor en el grupo de T-Dx y T-DM1) (43)

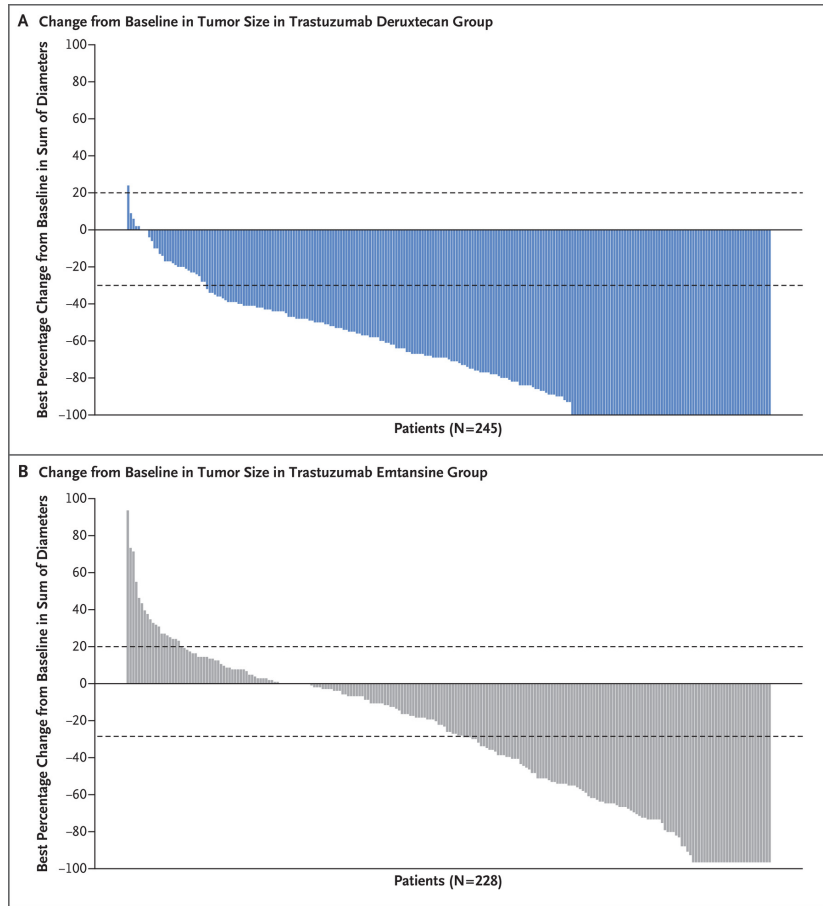


Figura 13. Probabilidad de supervivencia libre de progresión en meses. (44)

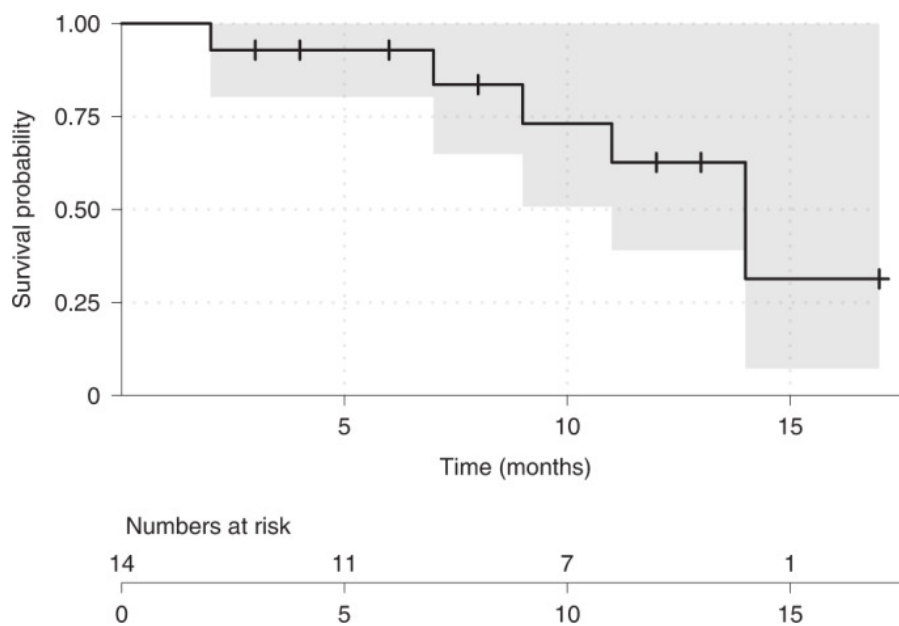


Figura 14. Algoritmo de tratamiento sistémico.

