



# Anticuerpos monoclonales conjugados a drogas en cáncer de mama avanzado/metastásico

*Drug-conjugated monoclonal antibodies in advanced/metastatic breast cancer*

*Franklin Aldecoa-Bedoya<sup>1</sup>, Silvia Falcón<sup>2</sup>*

## Resumen

El objetivo de esta revisión es evaluar de forma general, la estructura y mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales conjugados a drogas (ACD) y revisar los estudios que permitieron su aprobación en cáncer de mama avanzado/metastásico (CMAM). Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO, entre el 2000 y 2022; se buscaron las referencias bibliográficas en relación las palabras clave asociadas a ACD y CMAM. Los ACD combinan los anticuerpos monoclonales clásicos a un conector y una carga citotóxica para eliminar selectivamente células cancerosas, cuando existe internalización del receptor correspondiente. Existen hasta el momento tres ACD aprobados para CMAM; se revisan los estudios que han demostrado ventajas importantes en la supervivencia libre de progresión frente al tratamiento estándar y los principales eventos adversos; implicancias de su uso y el posible posicionamiento de los ACD en el tratamiento actual del CMAM.

**Palabras clave:** Anticuerpos monoclonales; inmunoconjugados; cáncer de mama; citostáticos.

## Astract

The goal of this report is to analyze, in a general way, the structure and mechanism of action of drug-conjugated monoclonal (ADC) and examine the studies that led their approval in advanced/metastatic breast cancer (ABC). PubMed, Scopus and SciELO databases were used between 2000 and 2022; Bibliographic references were searched for the keywords associated with ADC and ABC. ADCs combine classical monoclonal assays with a linker and a cytotoxic payload to destroy cancer cells in a targeted manner, when there is internalization of the corresponding receptor. There are currently three ADCs that have been approved for the treatment of CMAM; studies that have demonstrated significant advantages in progression-free survival when compared to standard treatment; evaluation of its main adverse events; implications for its management in our everyday lives; and potential inclusion in the current treatment of CMAM.

**Keywords:** Antibody drug conjugates; antibodies, monoclonal; breast cancer; cytostatic agents.

## Introducción

El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, sobre todo en los estadios más avanzados. Surge por alteraciones genéticas celulares, a través de mutaciones somáticas que proporcionan a la célula atributos para eludir los mecanismos reguladores que controlan el crecimiento y proliferación celular normal; la mayoría de los

cánceres surgen a través de una serie compleja de interacciones entre los genes y el medio ambiente<sup>(1)</sup>. El cáncer de mama corresponde a un grupo de enfermedades biológicas y molecularmente heterogéneas con diversos subtipos moleculares que poseen diferentes pronósticos e implicancias terapéuticas, dado que están regulados por varias vías de señalización, como los receptores de estrógeno (ER), receptores epidérmicos humanos tipo 2 (HER2) y las vías de

<sup>1</sup>Médico asistente de medicina oncológica, Clínica Internacional San Borja. Profesor Universidad de Ciencias Aplicadas (UPC). Lima - Perú. Especialista en medicina oncológica, Doctorado en medicina; Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima - Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3401-3689> <sup>2</sup>Médico asistente de medicina oncológica, ALIADA Centro Oncológico. Lima. Perú. Especialista en medicina oncológica. Lima - Perú. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0233-259X>

señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina, que controlan la proliferación, muerte, diferenciación y la motilidad celular<sup>(2)</sup>. A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la supervivencia a 5 años en los Estados Unidos de América, llega a 29%<sup>(3)</sup>. En el Perú, lastimosamente no tenemos cifras de supervivencia en el tiempo, pero sabemos que aproximadamente entre el 7 y 16% de pacientes con cáncer de mama debutan con metástasis a distancia<sup>(4,5)</sup>.

El tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico (CMAM) con quimioterapia sigue siendo relevante, aunque su éxito es limitado debido a su falta de selectividad y su toxicidad; la terapia molecular (*target therapy*) dirigida contra las proteínas funcionales más importantes de las células cancerígenas, tienen mayor especificidad y afectan menos a las células normales y por ello, la identificación de objetivos moleculares representa un gran impulso para la terapia dirigida contra el cáncer de mama a través de nuevas tecnologías y enfoques. Un ejemplo de este enfoque son los anticuerpos monoclonales conjugados a drogas (ACD) o inmunoconjugados<sup>(6)</sup>. A junio del 2022 la *Food and Drug Administration* USA (FDA), había aprobado 12 ACD para el tratamiento del cáncer, siete en el contexto de las enfermedades hemato-oncológicas y cinco en tumores sólidos (tres de los cuales han sido aprobados para CMAM)<sup>(7)</sup>.

El objetivo de esta revisión es evaluar de forma general, la estructura y mecanismo de acción de los ACD; asimismo, revisar los estudios que permitieron la aprobación de las ACD en CMAM y los resultados presentados en los últimos eventos científicos de oncología; implicancias de su uso y el posible posicionamiento de los ACD en el tratamiento actual del CMAM.

### Estrategia de Búsqueda

Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO, desde el año 2000 hasta el año 2022. Se buscaron referencias bibliográficas con las palabras clave: anticuerpos monoclonales, anticuerpos conjugados a drogas, cáncer de mama, cáncer de mama avanzado/metastásico, conectores y carga citostática, HER-2, TROP-2. Se excluyeron aquellas revisiones repetitivas considerando las fuentes originales como prioritarias. Se agregaron artículos anteriores al rango de la fecha de búsqueda, cuando fueron investigaciones históricas relevantes o investigaciones pivótales con vigencia actual.

### Estructura General de los ACD

Los ACD combinan los anticuerpos monoclonales clásicos a un conector (*link*) y a una carga citotóxica (*payload*) que generalmente es un citostático, para eliminar selectivamente las células cancerosas<sup>(6)</sup>.

### Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, son biomoléculas naturales (grandes glicoproteínas) en forma de Y,

producidas por las células plasmáticas o células B de memoria, a partir de los linfocitos B activados, después de una infección o inmunización por vacunación. Estructuralmente son heterodímeros compuestos por dos cadenas ligeras y dos pesadas, unidas por múltiples puentes disulfuro e interacciones no covalentes, con variaciones según los isotipos de inmunoglobulina (Figura 1-A). Funcionalmente los anticuerpos se pueden dividir en dos componentes: a) dominios de unión al antígeno (Región Fab): fragmentos que se unen a los epítomos de los patógenos y los neutralizan (Figura 1-B) y b) fragmento cristalizante (región Fc): unido a los dominios Fab por una región bisagra que le da un alto grado de flexibilidad; esta región se une a los receptores Fc $\gamma$  y a la proteína del complemento C1q, para mediar funciones efectoras: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)<sup>(8)</sup>; (Figura 1-C). Los anticuerpos tienen diferentes isotipos; en humanos las subclases de anticuerpos son: dos inmunoglobulinas alfa (IgA1 e IgA2), cuatro inmunoglobulinas gamma (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), una inmunoglobulina mu (IgM), una épsilon (IgE) y una delta (IgD); cada subclase se especializa en la eliminación de diferentes tipos de patógenos, sin embargo, los isotipos IgG son los más importantes en la sangre y el líquido extracelular, además, el isotipo IgG1 permite una mejor actividad ADCC y CDC<sup>(9)</sup>; (Figura 1-D).

El desarrollo de la tecnología del hibridoma permitió la generación de anticuerpos monoclonales (AMC) por parte de Köhler y Milstein en 1970<sup>(10)</sup>; después de ello, la tecnología de los AMC ha evolucionado dramáticamente en las últimas décadas con avances en la ingeniería genética, ingeniería de proteínas, ingeniería celular y el desarrollo de animales transgénicos<sup>(11)</sup>. Hasta el año 2000, la FDA había aprobado 2 anticuerpos monoclonales terapéuticos para cáncer avanzado: rituximab y trastuzumab<sup>(12)</sup>; hasta el año 2020 se aprobaron 23 AMC para el tratamiento del cáncer (la gran mayoría en base al subtipo IgG1; ocho humanizados, once humanos y cuatro quiméricos), de los cuales seis son anti PD-1 o PDL-1 y uno es anti CTL-4 (inmunoterapia); y el resto corresponden a la terapia molecular selectiva<sup>(13)</sup>.

### Conectores de los ACD

Un objetivo importante en el desarrollo de los ADC es la selección de un adecuado conector que será conjugado al citostático correspondiente, ya que tendrá impacto en la especificidad, estabilidad, potencia y toxicidad del ADC; los conectores se clasifican en: a) escindibles (la carga citotóxica se separa del AMC en el tumor, antes de la internalización), esta escisión selectiva se logra explotando las propiedades únicas de la célula tumorales, como la presencia de ciertas enzimas en el citoplasma de la célula o el cambio del pH entre diferentes compartimentos celulares; b) no escindibles (la carga citotóxica y el AMC permanecen unidos, hasta después de internalización en que se produce la degradación lisosomal, liberando el citostático correspondiente). La escisión prematura del conector puede resultar en un fenómeno llamado *bystander killing*, es decir, el citostático actuaría sobre células vecinas que pueden ser cancerígenas o tejido sano, sin

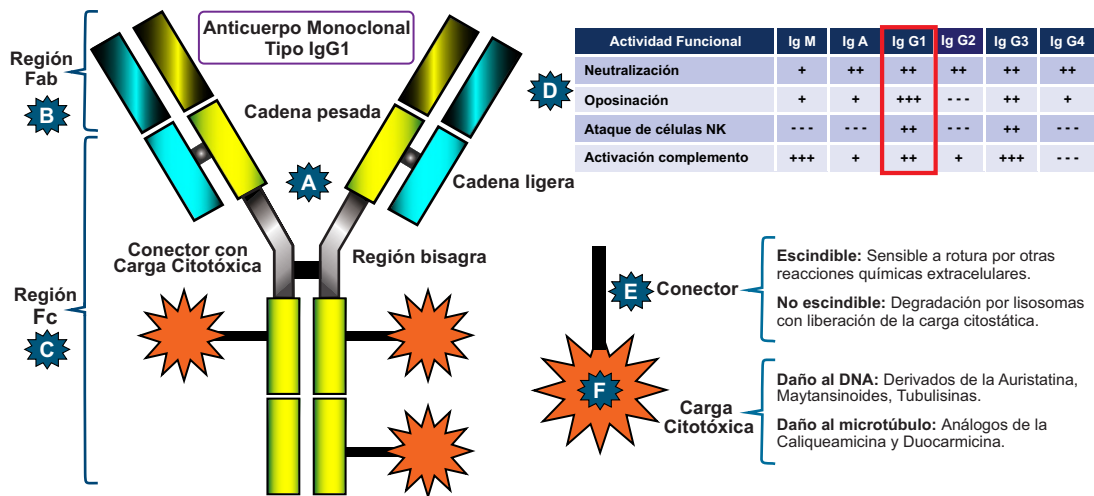


Figura 1. Estructura general de los anticuerpos y los anticuerpos conjugados a drogas.

embargo, podría permitir que el citostático actuara en células tumorales negativas para el antígeno diana<sup>(14,15)</sup>. Los conectores no escindibles son cada vez más usados que aquellos escindibles, por tener una mayor estabilidad plasmática, toxicidad limitada y pueden ofrecer un tratamiento terapéutico más amplio<sup>(15)</sup> (Figura 1-E).

### Carga citostática de los ACD

Las limitaciones terapéuticas de los AMC en el tratamiento del cáncer, influyeron para la búsqueda de nuevos potenciadores de estas moléculas, así se inició la investigación con la conjugación de los AMC a los radionúclidos, inmunotoxinas y citostáticos. Los ACD se describen usualmente como “caballos de Troya” terapéuticos, por su capacidad de transportar fármacos citotóxicos directamente al tumor, transformando así la quimioterapia en un agente dirigido. Inicialmente se usaron como carga citostática drogas usadas con frecuencia en el tratamiento del cáncer, sin embargo, hubo fracaso en su desarrollo debido a la baja concentración inhibitoria al 50% (CI-50) cuando se administraba en pequeñas cantidades en las células tumorales. Por el contrario, todos los fármacos citotóxicos extremadamente potentes (CI-50 en el rango nanomolar o picomolar), que fueron descartados del tratamiento del cáncer sistémico por un perfil de toxicidad desfavorable, fueron retomados para la conjugación de estos AMC; la mayor parte de cargas citotóxicas pertenecen a dos familias principales: inhibidores de tubulina y agentes que dañan el ADN (Figura 1-F)<sup>(16-18)</sup>.

### Mecanismo de Acción de los ACD

El modelo canónico del mecanismo de acción de los ACD se puede dividir en etapas: unión del AMC al antígeno diana, internalización de la molécula y, finalmente, ruptura del conector con la liberación de la carga citostática<sup>(19)</sup>. A diferencia de la quimioterapia tradicional, los ACD son moléculas muy grandes, lo cual limita su llegada a los tumores; además, la

neoformación vascular tumoral aberrante impide que estos compuestos alcancen el tumor fácilmente a no ser a través de la difusión pasiva; sin embargo, existen modelos farmacológicos y matemáticos que sugieren que solo una pequeña fracción de la dosis de los ACD administrados llega realmente a las células tumorales<sup>(19)</sup>, y que las concentraciones máximas en el tejido tumoral se alcanzan al cabo de 1 a 2 días después de la administración, con niveles de la droga 100 veces mayor a lo encontrado en tejidos sanos, aunque estos parámetros pueden variar sustancialmente entre los diferentes ACD<sup>(20)</sup>.

Los ACD se unen a su antígeno con la misma afinidad que su AMC no conjugado<sup>(21)</sup>, también parecen conservar la funcionalidad, de tal forma que inicia su actividad antitumoral antes de su internalización, bloqueando la unión del receptor con la fracción Fab del AMC, interfiriendo así la dimerización y/o induciendo endocitosis y degradación de la proteína diana<sup>(22)</sup>; asimismo, la región Fc del AMC, de los ACD puede orquestar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y/o la citotoxicidad celular dependiente del complemento (CDCC)<sup>(23)</sup> (Figura 2-A).

Después de la unión del ACD al antígeno se produce la internalización, la cual puede ocurrir a través del proceso de endocitosis dependiente de antígeno o el proceso de pinocitosis independiente de antígeno, siendo la endocitosis mediada por clatrina la forma predominante<sup>(24)</sup> (Figura 2-B). La internalización produce endosomas que posteriormente maduran y se fusionan con lisosomas (Figura 2-C,D,E); en estos, el fármaco se libera a través de la escisión del conector por proteasas específicas como la cathepsina B, el fármaco liberado atraviesa la membrana lisosomal (Figura 2-F), llega al citosol y se unirá a su objetivo, los microtúbulos o el ADN (Figura 2-G,H), y desencadenará muerte celular. Más recientemente, estudios *in vitro* han demostrado que el fármaco libre en el citosol puede atravesar la membrana plasmática para acceder al medio extracelular y matar a las células vecinas mediante *bystander killing*<sup>(25)</sup> (Figura 2-I).

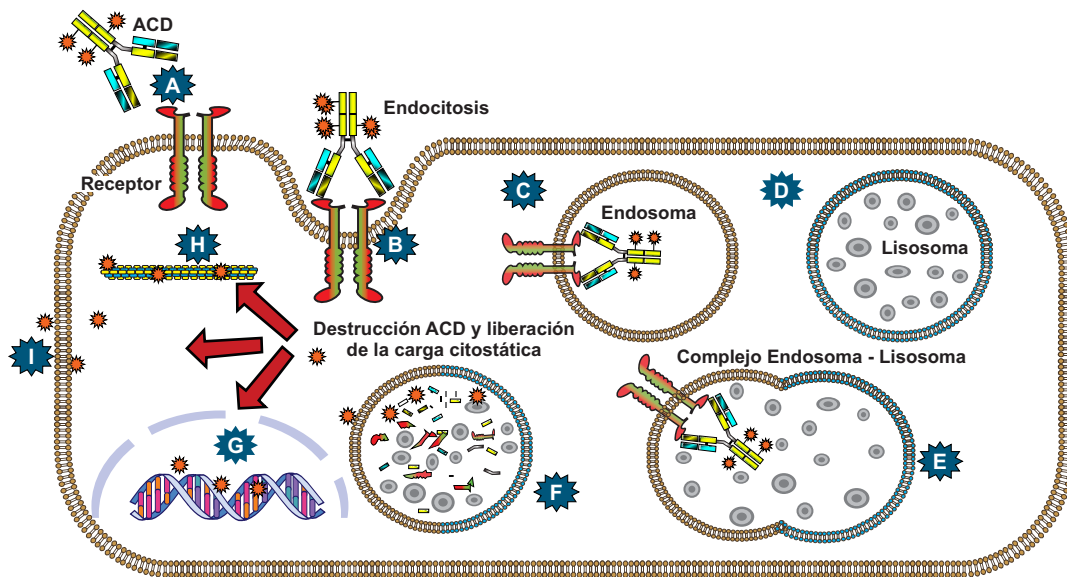


Figura 2. Mecanismo de acción de los anticuerpos conjugados a drogas.

### ACD en el Cáncer de Mama Avanzado/Metastásico

Cáncer de mama es un complejo heterogéneo de enfermedades, por lo cual los sistemas de clasificación tradicionales basados en las características biológicas han tenido limitaciones para las estrategias de tratamiento personalizadas. Los estudios de firmas de expresión génica han identificado distintas clases de tumores moleculares que han sido aceptadas por diversos paneles internacionales, sin embargo, la aproximación a esta tipificación puede realizarse mediante inmunohistoquímica<sup>(26)</sup>. Sobre esa base, agruparemos la actividad de los ACD en cáncer de mama metastásico en función a los subgrupos: Luminal, HER2 y Triple Negativo.

#### 1.- ACD en cáncer de mama metastásico HER2 positivo

El cáncer de mama HER2 positivo (solo o asociado a la expresión de receptores estrogénicos y/o progestágenos) representa alrededor del 15 al 20% del total de casos; el diagnóstico se define por la sobreexpresión del receptor en la membrana celular por inmunohistoquímica (IHQ) en forma cualitativa (IHQ 3+) o por amplificación genética detectada por hibridación in situ con fluorescencia (FISH), cuando hay duda en la IHQ (IHQ 2+) y se considera HER2 negativo cuando la evaluación define IHQ 1+ o 0<sup>(27)</sup>. Puede haber discordancia entre el tumor primario y las metástasis en relación al estado del HER2, hasta en 25% de los casos, por lo cual se recomienda la biopsia de las metástasis durante la recaída<sup>(28)</sup>.

El primer estudio fase 3, con trastuzumab demostró una supervivencia global (OS) más larga que con quimioterapia (25,1 versus 20,3 meses;  $p=0,046$ ), con reducción del riesgo de muerte de 20%<sup>(29)</sup>. La FDA aprobó trastuzumab en CMAM

HER2 positivo en 1998; posteriormente, en el 2006, aprobó trastuzumab en el tratamiento del cáncer temprano de mama HER2 positivo.

#### Trastuzumab emtansine (T-DM1)

T-DM1 está conformado por trastuzumab (AMC IgG1 humanizado anti-HER2), acoplado a un inhibidor de la polimerización de microtúbulos (emtansina o DM1), que deriva de la maytansina (carga citostática), a través de un conector tioeter no escindible; se necesita proteólisis dentro de los lisosomas para liberar la carga útil DM1 y una vez liberado del lisosoma, se une a la tubulina e inhibe su polimerización, induciendo el paro mitótico y la muerte celular<sup>(30)</sup>. T-DM1 fue aprobado por la FDA en febrero de 2013 como tratamiento único para, CMAM HER2 positivo en pacientes que recibieron previamente trastuzumab y taxanos.

EMILIA fue el estudio pivote para la aprobación de esta droga en segunda línea para pacientes con CMAM HER2-positivo tratados previamente con trastuzumab y un taxano; fue un estudio aleatorizado, abierto, fase 3, que comparó T-DM1 ( $n=495$ ) 3,6 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, versus capecitabina más lapatinib ( $n=496$ ). La mediana de OS con T-DM1 fue de 29,9 meses frente al control, 25,9 meses (HR: 0.75; IC95% 0,64-0,88); se produjeron más eventos adversos de grado 3 o 4 con capecitabina más lapatinib (60%) que con T-DM1 (48%); los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes en el grupo de T-DM1 fueron: trombocitopenia (14%), aumento de transaminasas (5%) y anemia (4%)<sup>(31)</sup>.

El 3 de mayo de 2019, la FDA extendió la aprobación de T-DM1, para los pacientes que no alcanzaron respuesta patológica completa después de haber recibido neoadyuvancia con trastuzumab + quimioterapia. El riesgo de recurrencia de

cáncer de mama invasivo o muerte fue 50% menor con TDM1 adyuvante que con trastuzumab solo<sup>(32)</sup>.

### Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

T-DXd es un ACD construido sobre la base del trastuzumab como anticuerpo anti-HER2, con un conector tetrapéptido escindible que lleva como carga citostática a un nuevo inhibidor de topomerasa I, derivado de exatecan; su actividad farmacológica ha sido evaluada *in vitro* e *in vivo* comparándolo con el T-DM1. La actividad de unión y CDCC de T-DXd es similar a la del anticuerpo anti-HER2 no conjugado; T-DXd inhibe la fosforilación de Akt e induce la fosforilación de Chk1. En comparación con T-DM1, la carga citotóxica de T-DXd es altamente permeable a la membrana, por tanto, elimina tanto las células HER2-positivas como negativas, a diferencia del T-DM1 (actividad *bystander killing*)<sup>(33)</sup>.

T-DXd recibió aprobación acelerada por la FDA en diciembre de 2019, para pacientes con CMAM HER2 positivo, con  $\geq 2$  líneas de tratamiento previo anti-HER2, basada en el estudio de fase 2 DESTINY-Breast01, publicado el año 2020<sup>(34)</sup>, posteriormente actualizado en el Simposio de Cáncer de Mama en San Antonio (SABCS) en diciembre de 2021<sup>(35)</sup>. Se incluyó 253 pacientes; 184 recibieron 5,4 mg/kg de T-DXd en pacientes pretratados con T-DM1. La tasa de respuesta fue del 61,4%, con una mediana de duración de la respuesta de 20,8 meses; la tasa de control de la enfermedad fue del 97,3% (IC 95%: 93,8-99,1). La supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 19,4 meses y la OS al año fue 85% (IC 95%: 79-90) y 74% a los 18 meses (IC 95%: 67-80). Los efectos secundarios del TDXd  $\geq 3$  fueron neutropenia (20,7%), anemia (8,7%) y náuseas (7,6%). Hubo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a T-DXd (todos los grados) en el 15,2% de los pacientes<sup>(35)</sup>.

El ensayo clínico fase III DESTINY-Breast02 (estudio confirmatorio del Destiny-Breast01): T-DXd frente al tratamiento elegido por el médico en pacientes tratadas previamente con TDM1, tuvo tasas de respuesta objetivas de 69,7% versus 29,2%; las pacientes con T-DXd tuvieron 64% menos probabilidad de experimentar progresión de enfermedad, con una mediana de PFS de 17,8 meses versus 6,9 meses y una OS de 39,2 meses versus 26,5 meses respectivamente<sup>(36)</sup>, los resultados del DESTINY-Breast02 confirmaron los hallazgos del DESTINY-Breast01.

En marzo de 2022 se publicó el estudio abierto, multicéntrico, fase 3, DESTINY-Breast03, en pacientes con CMAM HER2 positivo, previamente tratadas con trastuzumab y un taxano, que comparó la eficacia y seguridad de TDXd versus T-DM1 (tratamiento estándar en segunda línea, en ese momento). Se asignaron 524 pacientes; la PFS al año fue 75,8% con TDXd (IC 95%: 69,8-80,7) y 34,1% con T-DM1 (IC 95%: 27,7-40,5) [HR de progresión o muerte, 0,28; IC 95%: 0,22-0,37;  $P < 0,001$ ]<sup>(37)</sup>. En diciembre de 2022 se publicó la actualización del estudio, reportándose una mediana de PFS de 28,8 meses con TDXd versus 6,8 meses con T-DM1 (HR: 0,33; IC 95% 0,26-0,43,  $p < 0,0001$ ). No se alcanzó la mediana de OS; los eventos adversos  $\geq$  grado 3 fueron similares [145 (56%)

versus 135 (52%)]; hubo neumonitis relacionada con el fármaco en el 15% de los pacientes con TDXd versus 3% con T-DM1; ninguno de estos eventos fue de grado 4 o 5.38. Basado en este estudio la FDA aprobó T-DXd en mayo de 2022, como tratamiento de segunda línea en CMAM HER2+.

## 2.- ACD en cáncer de mama metastásico HER2 *low*

### Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

HER2 es un oncogén potente que provee a los cánceres de mama de un comportamiento más agresivo en comparación con los cánceres de mama HER2 negativos; la introducción de AMC anti-HER2 (trastuzumab y pertuzumab) y de los ACD revolucionaron el panorama del tratamiento del cáncer de mama HER2+, mejorando drásticamente las expectativas de vida de estas pacientes; sin embargo, la introducción del T-DXd en el estudio DESTINY-Breast04, ha cuestionado el paradigma existente de las pruebas HER2<sup>(39)</sup>. Los tumores con IHC 1+ o 2+ con un FISH negativo, son clínicamente negativos para HER2 porque carecen de una respuesta significativa a los medicamentos anti-HER2 tradicionales, sin embargo, estos tumores con niveles de expresión HER2 bajos (HER2 *low*), han demostrado tasas de respuesta y PFS muy significativa con T-DXd<sup>(40)</sup>.

Estos tumores HER2 *low* son un grupo muy heterogéneo que incluye subtipos con receptores hormonales positivos (RH) tipo luminal y aquellos con RH negativos o triple negativos representan 50 al 60% de todos los cánceres de mama.

DESTINY-Breast04, fue un ensayo fase 3, en pacientes con CMAM HER2 *low*, con una o dos líneas previas de quimioterapia. El brazo experimental fue T-DXd y el control fue quimioterapia a elección del médico. De 557 pacientes enrolados, 494 (88,7%) expresaron receptores hormonales positivos y 63 (11,3%) tuvieron enfermedad con receptores hormonales negativos. La mediana de PFS fue de 9,9 meses en el grupo T-DXd y 5,1 meses en el grupo con quimioterapia (HR 0,50;  $p < 0,001$ ), y la OS fue 23,4 y 16,8 meses, respectivamente (HR 0,64;  $p = 0,001$ ). En la cohorte de pacientes con RH positivos, la PFS fue 10,1 meses para T-DXd versus 5,4 meses con quimioterapia (HR 0,51;  $p < 0,001$ ) y la OS fue de 23,9 y 17,5 meses respectivamente (HR 0,64;  $p = 0,003$ ). Se produjeron eventos adversos  $\geq 3$  en el 52,6% de los pacientes que recibieron T-DXd y en 67,4% de los que recibieron la quimioterapia elegida por el médico. Se produjo EPI relacionada con el fármaco en el 12,1% de los pacientes que recibieron T-DXd<sup>(41)</sup>. Basado en este estudio la FDA aprobó en agosto de 2022, la primera terapia selectiva con T-DXd para pacientes con este nuevo subtipo HER2 *low*.

## 3.- ACD en cáncer de mama metastásico Triple Negativo

El cáncer de mama triple negativo es muy agresivo comparado con los otros subtipos de cáncer de mama, producto de una expresión celular de RH  $\leq 1\%$  y HER2 entre 0 y 1+, por

inmunoquímica. Representa 15 al 20% de todos los pacientes con cáncer de mama<sup>(42)</sup> y cuando se le evalúa con firmas transcripcionales, está conformada por un grupo de enfermedades altamente heterogéneas<sup>(43)</sup>. Los pacientes con cáncer triple negativo tienen el peor pronóstico entre todos los tipos de cáncer de mama, con una OS a 5 años de 77% versus 93% en pacientes con otros subtipos; la tasa de OS a 5 años en pacientes con CMAM triple negativo con tratamiento está alrededor del 12.8%<sup>(44)</sup>.

#### Sacituzumab gobotecn-hziy (SG-hziy)

SG-hziy es un nuevo ADC que consta de un AMC humanizado IgG1 dirigido contra el antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2), que es una proteína normal en varios tejidos humanos, pero con niveles de expresión sustancialmente altos en tumores malignos (carcinomas epiteliales)<sup>(45)</sup>; el aumento del ARNm de Trop-2 es un fuerte predictor negativo de supervivencia y metástasis en ganglios linfáticos, en pacientes con cánceres de mama ductales invasivos<sup>(46)</sup>. Está unido a un potente metabolito activo de irinotecán (SN-38), que inhibe la topoisomerasa I de manera similar al derivado de exatecan en el T-DXd, y resulta en muerte celular por rotura del ADN, al inhibir la recomodación de la cadena<sup>(47)</sup>.

Los resultados del estudio de fase 3, aleatorio ASCENT en abril de 2021, condujo a la aprobación de SG-hziy por la FDA en pacientes con CMAM triple negativo con  $\geq 2$  líneas de terapia previa. Este ensayo aleatorizado evaluó SG-hziy (n=235) versus quimioterapia monoterapia (n=233) (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina) elección médica, en pacientes con CMAM (sin metástasis cerebrales), en recaída o refractarios al tratamiento. La mediana de la PFS fue de 5,6 meses en el grupo SG-hziy y 1,7 meses en el grupo de control (HR 0,41; IC 95%: 0,32-0,52,  $p < 0,001$ ). La mediana de OS fue 12,1 meses con SG-hziy y 6,7 meses en el grupo control (HR 0,48, IC 95%: 0,38-0,59,  $p < 0,001$ ). Los eventos adversos de grado  $\geq 3$  fueron más frecuentes en los pacientes tratados con SG-hziy. Los eventos adversos más frecuentes fueron neutropenia: 51% versus 33%, diarrea: 10% versus  $< 1\%$ , y neutropenia febril: 6% versus 2%, para SG-hziy y quimioterapia respectivamente<sup>(48)</sup>. En el análisis de biomarcadores, los pacientes con expresión media o alta de Trop-2 se beneficiaron de SG-hziy en comparación con la quimioterapia (independientemente del estado mutacional BRCA1/2)<sup>(49)</sup>.

#### 4.- ACD en cáncer de mama Luminal

##### Sacituzumab gobotecn (SG-hziy)

SG-hziy fue evaluado en pacientes con receptores hormonales positivos en el estudio de fase 3 TROPiCS-02, presentado en septiembre de 2022 en el Congreso de Cáncer de Mama de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)<sup>(50)</sup>, y un análisis post hoc en SABCS en diciembre de 2022<sup>(51)</sup>. Hubo 543 pacientes con CMAM con RH positivos y HER2 negativo. Fueron tratados previamente con al menos un

agente endocrino, un inhibidor de CDK4/6 y quimioterapia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir SG-hziy o el tratamiento elegido por el médico (eribulina, gemcitabina, capecitabina o vinorelbina). La expresión de Trop-2 se determinó por inmunoquímica y se evaluó como una puntuación histoquímica (puntuación H, rango = 0-300). Los resultados de eficacia se evaluaron en los grupos de puntuación H  $< 100$  y  $\geq 100$ . La expresión de Trop-2 se observó en aproximadamente el 95% de los pacientes con muestras evaluables, dentro de este grupo, la puntuación H fue  $\geq 100$  en el 58% y  $< 100$  en 42%. La mediana de la PFS para el subgrupo  $< 100$  fue de 5,3 meses con SG-hziy y 4,0 meses con el tratamiento elegido por el médico (HR 0,77; IC 95%: 0,54-1,09); para el subgrupo  $\geq 100$ , fue de 6,4 y 4,1 meses, respectivamente (HR 0,60, IC 95%: 0,44-0,81); para ambos subgrupos, la mediana de OS fue de aproximadamente 14 meses con SG-hziy y 11 meses con el tratamiento elegido por el médico (HR 0,79;  $p = 0,020$ ).

Otro análisis post hoc del ensayo TROPiCS-02 evaluó la eficacia de SG-hziy versus quimioterapia, en el subgrupo HER2 low: PFS fue 6,4 versus 4,2 meses (HR 0,58, IC 95%: 0,42-0,79,  $p < 0,001$ ) respectivamente y en el grupo con IHQ-0: PFS fue de 5,0 y 3,4 meses respectivamente (HR 0,58, IC 95%: 0,42-0,79,  $p < 0,001$ )<sup>(52)</sup>. En octubre de 2022, la FDA aceptó SG-hziy para revisión prioritaria en el tratamiento de pacientes con CMAM RH positivo HER2 negativo, con al menos dos terapias sistémicas previas.

#### ACD: Implicaciones de su Uso y Posicionamiento Actual en CMAM

La determinación correcta de la expresión del HER2 en las estrategias terapéuticas del CMAM es fundamental, sin embargo, puede haber hasta 20% de pruebas inexactas en el mundo<sup>(53)</sup>, y hasta un 10% en los centros referenciales mundiales<sup>(54)</sup>. La expresión baja de HER2 en algunos tumores de mama, hace que sea percibido cada vez más, como un espectro continuo, que va más allá de la clásica distinción dicotómica entre cáncer HER2 positivo y negativo<sup>(55)</sup>. La evaluación de la concordancia del estado HER2 histórico versus una revisión centralizada con el *Pathway* HER2 4B5 assay (y el HER2 Dual ISH DNA Probe cuando fuera aplicable) en la población del estudio DESTINY-Breast04, encontró 78% de concordancia en los informados como baja expresión HER2 en el test histórico; del 22% de muestras discordantes, 88% puntuaron centralmente como IHC 0, y 12% fueron IHC 2+/ISH+ o IHC 3+<sup>(56)</sup>.

En el Perú, no existe un laboratorio de referencia que evalúe, organice y controle, todos los biomarcadores usados para el diagnóstico y tratamiento del cáncer en general, en los cuales se necesita de las terapias moleculares selectivas. ¿Cómo haremos para que las nuevas drogas selectivas lleguen realmente a quien cumpla con los requerimientos patológicos? esto ya no es futuro, es lo que necesitamos hoy para el manejo óptimo de nuestros pacientes.

Cáncer de mama avanzado/metastático				
	Luminal HER2 negativo	HER2 Postivo (con RH +/-)	Triple negativo	
1L	Terapia hormonal + inhibidor CDK4/6	Taxano + trastuzumab (T) + pertuzumab (P) x 6 ciclos. TP hasta progresión	Atezolizolizumab + Nab-P Pembrolizumab + QT	QT (AC - T)
2L	Everolimus + Examest/ Fulvestrant Fulvestrant +/- Apelisib	Trastuzumab deruxtecan (TxD)	Sacituzumab gobotecan	
3L	Quimioterapia (Preferible con un solo agente)	Trastuzumab etamsina (TDM-1)	Capecitabina, vinorelvine, eribulina	
4L	Trastuzumab deruxtecan (TxD)	Margetuzumab/QT	Trastuzumab deruxtecan (TxD)	
5L	Sacituzumab gobotecan	Otras combinacions con T/QT	Otras quimioterapias	

	Drogas ausentes del mercado nacional que necesitan evaluación con biomarcadores especiales para su uso, sin embargo, sacitumab gobotecan ha sido aprobado sin necesidad de evaluar TROP-2, pero es probable que en el futuro se requiera su determinación. En este cuadro no se ha considerado terapia específica para pacientes con mutaciones BRCA1/2 ni pacientes con metástasis del sistema nervioso central.

ACD usados en CMAM.
 ☠

Figura 3. ACD en cáncer de mama avanzado/metastático.

Las guías del tratamiento oncológico son un conjunto de recomendaciones que están en función a las revisiones sistemáticas de la evidencia oncológica y la evaluación constante de los beneficios y los riesgos para optimizar el tratamiento, por tanto, son esquemas dinámicos que van cambiando a través del tiempo, mucho más en la actualidad, dado el inmenso arsenal de nuevas posibilidades para el tratamiento del cáncer. La figura 3 nos muestra el posible posicionamiento de los ACD en la actualidad, que, se irán modificando con el tiempo en función a los resultados de nuevos estudios que nos darán nuevas evidencias científicas.

### Conclusiones

Los ACD, son una nueva tecnología terapéutica que utiliza a los AMC clásicos como estructura a la cual se une un

conector sintético y una carga citostática, que permiten una mayor selectividad y eliminación de las células cancerígenas a través del mecanismo de acción de los AMC, pero, además, la internalización del receptor permite la llegada del citostático dentro de la célula y puede incluso expandirse fuera de ella (*bystander killing*). Los estudios con estas drogas selectivas moleculares han tenido éxito importante en el contexto del CMAM, de tal forma que han sido aprobadas 3 ACD por la FDA; sin embargo, existen nuevos efectos colaterales importantes, que debemos aprender a manejar. El manejo de estas nuevas terapias conlleva la necesidad de utilizar nuevos biomarcadores moleculares, que deberían desarrollarse en laboratorios referenciales que garanticen que se está aplicando la terapia correcta en el paciente correcto.

### Referencias bibliográficas

1. Hyndman IJ. Review: the Contribution of both Nature and Nurture to Carcinogenesis and Progression in Solid Tumours. *Cancer Microenviron.* 2016;9(1):63-69. doi: 10.1007/s12307-016-0183-4. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27066794; PMCID: PMC4842185.
2. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, Ji X, Liu W, Huang B, Luo W, Liu B, Lei Y, Du S, Vuppapalati A, Luu HH, Haydon RC, He TC, Ren G. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018;5(2):77-106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001. PMID: 30258937; PMCID: PMC6147049.
3. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, Kramer J, Siegel RL. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(5):409-436. doi: 10.3322/caac.21731. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35736631.
4. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J.Clin.Oncol.*, 2001. 19 (18 Suppl): p. 118S-

- 124S.21.
5. **Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E.** A review of breast cancer care and outcomes in Latin America. *Oncologist*. 2013;18(3):248-256. doi: 10.1634/theoncologist.12012-0373. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23442305; PMCID: PMC3607519.
  6. **Baah S, Laws M, Rahman KM.** Antibody-Drug Conjugates-A Tutorial Review. *Molecules*. 2021;26(10):2943. doi: 10.3390/molecules26102943. PMID: 34063364; PMCID: PMC8156828.
  7. **Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y.** Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):93. doi: 10.1038/s41392-022-00947-7. PMID: 35318309; PMCID: PMC8941077.
  8. **Pantaleo G, Correia B, Fenwick C. et al.** Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21:676-696. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00495-3>.
  9. **Schroeder HW Jr, Cavacini L.** Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046. PMID: 20176268; PMCID: PMC3670108.
  10. **Köhler G, Milstein C.** Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495-497. doi: 10.1038/256495a0. PMID: 1172191.
  11. **Ho M.** Inaugural Editorial: Searching for Magic Bullets. *Antib Ther*. 2018;1(1):1-5. doi: 10.1093/abt/tby001. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30101214; PMCID: PMC6086361.
  12. **Aldecoa F.** Anticuerpos Monoclonales como Terapia Antineoplásica. *Anales de la Facultad de Medicina*, 2001;62(1):31-43.
  13. **Zahavi D, Weiner L.** Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(3):34. doi: 10.3390/antib9030034. PMID: 32698317; PMCID: PMC7551545.
  14. **Tsuchikama K, An Z.** Antibody-drug conjugates: recent advances in conjugation and linker chemistries. *Protein Cell*. 2018;9(1):33-46. doi: 10.1007/s13238-016-0323-0. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27743348; PMCID: PMC5777969.
  15. **Lu J, Jiang F, Lu A, Zhang G.** Linkers Having a Crucial Role in Antibody-Drug Conjugates. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):561. doi: 10.3390/ijms17040561. PMID: 27089329; PMCID: PMC4849017.
  16. **Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaia N.** Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(5):315-337. doi: 10.1038/nrd.2016.268. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28303026.
  17. **Chau CH, Steeg PS, Figg WD.** Antibody-drug conjugates for cancer. *Lancet*. 2019;394(10200):793-804. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31774-X. PMID: 31478503.
  18. **McCombs JR, Owen SC.** Antibody drug conjugates: design and selection of linker, payload and conjugation chemistry. *AAPS J*. 2015;17(2):339-351. doi: 10.1208/s12248-014-9710-8. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25604608; PMCID: PMC4365093.
  19. **Thurber GM, Dane Wittrup K.** A mechanistic compartmental model for total antibody uptake in tumors. *J Theor Biol*. 2012;314:57-68. doi: 10.1016/j.jtbi.2012.08.034. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22974563; PMCID: PMC3729444.
  20. **Giddabasappa A, Gupta VR, Norberg R, Gupta P, Spilker ME, Wentland J, Rago B, Eswaraka J, Leal M, Sapra P.** Biodistribution and Targeting of Anti-5T4 Antibody-Drug Conjugate Using Fluorescence Molecular Tomography. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2530-2540. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-1012. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27466353.
  21. **Acchione M, Kwon H, Jochheim CM, Atkins WM.** Impact of linker and conjugation chemistry on antigen binding, Fc receptor binding and thermal stability of model antibody-drug conjugates. *MAbs*. 2012;4(3):362-372. doi: 10.4161/mabs.19449. Epub 2012 Apr 26. PMID: 22531451; PMCID: PMC3355488.
  22. **Redman JM, Hill EM, AlDeghaither D, Weiner LM.** Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):28-45. doi: 10.1016/j.molimm.2015.04.002. Epub 2015 Apr 23. PMID: 25911943; PMCID: PMC4529810.
  23. **Tai YT, Mayes PA, Acharya C, Zhong MY, Cea M, Cagnetta A, Craigen J, et al.** Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. *Blood*. 2014;123(20):3128-3138. doi: 10.1182/blood-2013-10-535088. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24569262; PMCID: PMC4023420.
  24. **Kovtun YV, Goldmacher VS.** Cell killing by antibody-drug conjugates. *Cancer Lett*. 2007;255(2):232-40. doi: 10.1016/j.canlet.2007.04.010. Epub 2007 Jun 5. PMID: 17553616.
  25. **Peters C, Brown S.** Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep*. 2015;35(4):e00225. doi: 10.1042/BSR20150089. PMID: 26182432; PMCID: PMC4613712.
  26. **Yersal O, Barutca S.** Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412-24. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412. PMID: 25114856; PMCID: PMC4127612.
  27. **Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, et al.** American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984. Epub 2013 Oct 7. PMID: 24101045.
  28. **Niikura N, Liu J, Hayashi N, Mittendorf EA, Gong Y, Palla SL, Tokuda Y, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Ueno NT.** Loss of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression in metastatic sites of HER2-overexpressing primary



- breast tumors. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):593-599. doi: 10.1200/JCO.2010.33.8889. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22124109; PMCID: PMC3295557.
29. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, et al.** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101. PMID: 11248153.
30. **Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blättler WA, Lambert JM, et al.** Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008;68(22):9280-90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1776. PMID: 19010901.
31. **Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop IE, et al.** Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1. Epub 2017 May 16.
32. **von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, et al.** Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.
33. **Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, Soma M, Okamoto H, et al.** A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5097-5108. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27026201.
34. **Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, et al.** Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825192; PMCID: PMC7458671.
35. **Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, et al.** Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* (2021) 81 (4\_Supplement): PD3-06. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PD3-06>.
36. **André F, Shahidi J, Lee C, Wang K, Krop IE.** Abstract OT1-07-04: [Fam-] trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs investigator's choice of treatment in subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received T-DM1: A randomized, phase 3 trial (DESTINY-Breast02) *Cancer Res* (2020) 80 (4\_Supplement): OT1-07-04.
37. **Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, et al.** Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644.
38. **Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, Chiu JWY, Xu B, Hamilton E, et al.** Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Dec 6:S0140-6736(22)02420-5. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5. Epub ahead of print. PMID: 36495879.
39. **Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, et al.** HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962. doi: 10.1200/JCO.19.02488. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32330069.
40. **Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, Martínez-Sáez O, et al.** Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):1. doi: 10.1038/s41523-020-00208-2. PMID: 33397968; PMCID: PMC7782714.
41. **Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, et al.** Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782.
42. **Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L.** Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(11):674-690. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.66. Epub 2016 May 17. PMID: 27184417; PMCID: PMC5461122.
43. **Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, Moses HL, Sanders ME, Pietenpol JA.** Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368. doi: 10.1371/journal.pone.0157368. PMID: 27310713; PMCID: PMC4911051.
44. **Skinner KE, Haiderali A, Huang M, Schwartzberg LS.** Real-world effectiveness outcomes in patients diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. *Future Oncol*. 2021;17(8):931-941. doi: 10.2217/fon-2020-1021. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33207944.
45. **Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM.** Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget*. 2015;6(26):22496-512. doi: 10.18632/oncotarget.4318. Erratum in: *Oncotarget*. 2020 Mar 10;11(10):942. PMID: 26101915; PMCID: PMC4673178.
46. **Lin H, Huang JF, Qiu JR, Zhang HL, Tang XJ, Li H, Wang CJ, Wang ZC, Feng ZQ, Zhu J.** Significantly upregulated TACSTD2 and Cyclin D1 correlate with poor prognosis of

- invasive ductal breast cancer. *Exp Mol Pathol.* 2013;94(1):73-78. doi: 10.1016/j.yexmp.2012.08.004. Epub 2012 Sep 29. PMID: 23031786.
47. **Liu LF, Desai SD, Li TK, Mao Y, Sun M, Sim SP.** Mechanism of action of camptothecin. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;922:1-10. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb07020.x. PMID: 11193884.
48. **Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, et al.** Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485. PMID: 33882206.
49. **Bardia A, Tolaney SM, Punie K, Loirat D, Oliveira M, Kalinsky K, Zelnak A, Aftimos P, et al.** Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1148-1156. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.002. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34116144.
50. **Schmid P, Cortés J, Marmé F, Rugo HS, Tolaney SM, Oliveira M, Loirat D, Jhaveri D.** 8214MO - Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPiCS-02 study. *Annals of Oncology (2022) 33 (suppl\_7): S88-S121.* 10.1016/annonc/10.1016/annonc/annonc1040.
51. **Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al.** Overall survival results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer. *SABCS 2022. Abstract GS1-11.* Presented December 11, 2022.
52. **Schmid P, Cortés J, Marmé F, Rugo HS, Tolaney SM, Oliveira M, Loirat D, Jhaveri D.** 214MO - Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPiCS-02 study. *Annals of Oncology (2022) 33 (suppl\_7): S88-S121.* 10.1016/annonc/1040.
53. **Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Romond E, Hiller W, Park K, Brown A, Yothers G, et al.** Real-world performance of HER2 testing--National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(11):852-854. doi: 10.1093/jnci/94.11.852. PMID: 12048273.
54. **Pfützner BM, Lederer B, Lindner J, Solbach C, Engels K, Rezaei M, Dohnal K, Tesch H, et al.** Clinical relevance and concordance of HER2 status in local and central testing--an analysis of 1581 HER2-positive breast carcinomas over 12 years. *Mod Pathol.* 2018;31(4):607-615. doi: 10.1038/modpathol.2017.171. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29271415.
55. **Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, Curigliano G, Criscitiello C, Fusco N.** HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci.* 2022;9:834651. doi: 10.3389/fmolb.2022.834651. PMID: 35372498; PMCID: PMC8965450.
56. **Prat A, Modi S, Tsurutani J, Cameron D, Harbeck N, Garrido C, Karnoub M, Hsu C, Feng W, Yung L, Wang Y, Gambhire D, Ford SK, Vitazka P, Ueno NT.** Determination of HER2-low status in tumors of patients with unresectable and/or metastatic breast cancer in DESTINY-Breast04. *SABCS 2022. Abstract HER2-18.* Presented December 07, 2022.

**Contribución de autoría:** Franklin Aldecoa-Bedoya y Silvia Falcón han participado en la concepción del artículo, la recolección de datos y su redacción, revisión científica y aprobación de la versión final.

**Conflicto de interés:** Los autores no tienen conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Citar como:** Aldecoa-Bedoya F, Falcón S. Anticuerpos monoclonales conjugados a drogas en cáncer de mama avanzado/ metastásico. *Diagnóstico (Lima).* 2023;62(1):105-114.

**DOI:** <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v62i1.427>

**Correspondencia:** Franklin Aldecoa-Bedoya - Calle Mariel 190, Dpto 403, Urbanización Chacarilla del Estanque; Santiago de Surco, Lima - Perú.

**Correo electrónico:** franklin.aldecoa@yahoo.com

**Teléfono:** +51 938-159635



Revista  
DIAGNÓSTICO



Revista  
DIAGNÓSTICO



Revista  
DIAGNÓSTICO