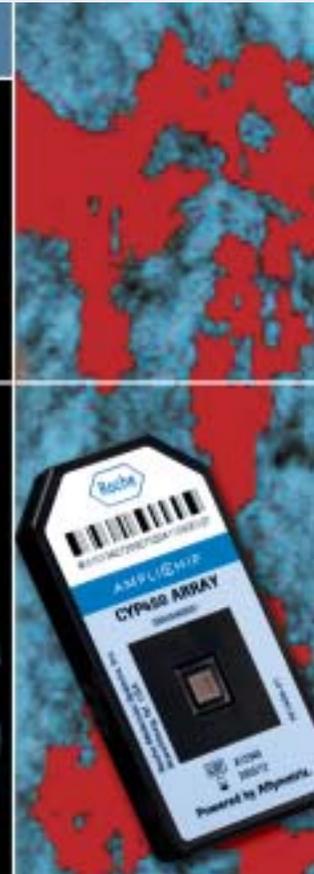
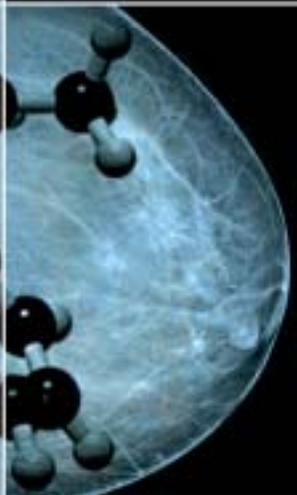
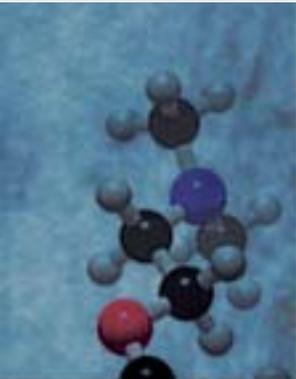




FUNDACIÓN
TEJERINA
Unidad Docente

COLECCIÓN DOCENCIA UNIVERSITARIA

Aspectos farmacogenéticos en el tratamiento del cáncer de mama con Tamoxifeno



Serie Ciencias Biomédicas



Laureate International Universities

Autores



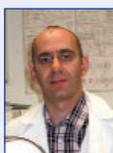
Ana Fernández-Santander
*Dpto. de CC. Morfológicas, Fisiología y Biomedicina
Universidad Europea de Madrid*



Armando Tejerina Gómez
*Presidente de la Fundación Tejerina
Director Científico del Centro de Patología de la Mama*



Antonio Tejerina Bernal
*Fundación Tejerina
Centro de Patología de la Mama*



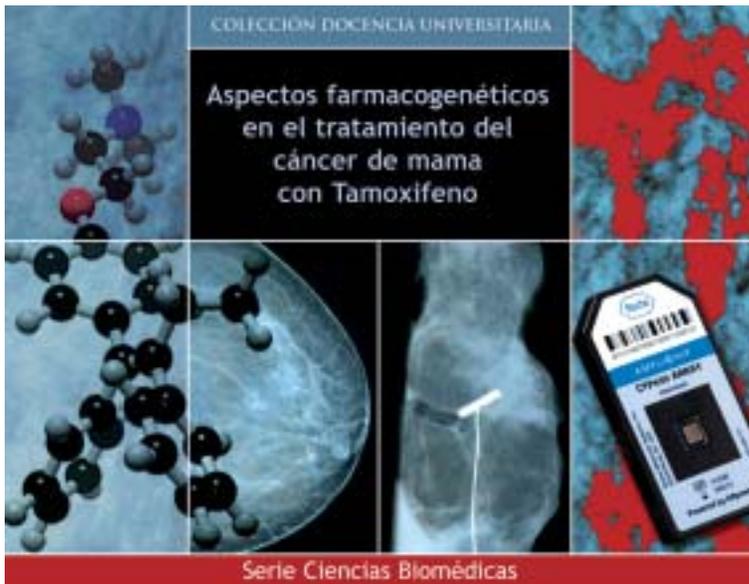
Félix Gómez-Gallego
*Dpto. de CC. Morfológicas, Fisiología y Biomedicina
Universidad Europea de Madrid*



Catalina Santiago Dorrego
*Dpto. de CC. Morfológicas, Fisiología y Biomedicina
Universidad Europea de Madrid*



Fernando Bandrés Moya
*Unidad Docente Fundación Tejerina
Biomedicina. Universidad Europea de Madrid*



Ana Fernández-Santander, Armando Tejerina Gómez, Antonio Tejerina Bernal, Félix Gómez-Gallego, Catalina Santiago Dorrego, Fernando Bandrés Moya

Actividad vinculada al proyecto FIS nº de referencia PI 070416, que lleva por título "Farmacogenética del citocromo P450 2D6 en el tratamiento del cáncer de mama: aplicación práctica del genotipado a pacientes en tratamiento con tamoxifeno", financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo.

© 2007

ASPECTOS FARMACOGENÉTICOS EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE MAMA CON TAMOXIFENO

ISBN: 978-84-935468-6-1

Depósito legal: M-9902-2008

Edita

ADEMAS Comunicación Gráfica, s.l.

Diseño y Maquetación

Francisco J. Carvajal

Imprime

Artes Gráficas Albadalejo

Presentación	5
Prólogo	7
Resumen	9
1. Introducción	13
2. Tamoxifeno	23
2.1. Metabolismo de tamoxifeno	25
2.2. Farmacogenética de tamoxifeno	26
2.3. Dianas de los metabolitos de tamoxifeno	29
2.4. Importancia del gen CYP2D6 en el metabolismo de TAM	29
2.5. Genotipos de CYP2D6 <i>versus</i> concentraciones plasmáticas de tamoxifeno y sus metabolitos	34
2.6. Inhibidores de CYP2D6	36
2.7. Efectos secundarios de tamoxifeno	37
3. Inhibidores de la Aromatasa	41
3.1. Dianas de los inhibidores de la aromatasa	42
4. Taxanos	45
4.1. Transporte de taxanos	46
4.2. Metabolismo de taxanos	47
4.3. Dianas de los taxanos	48
5. Raloxifeno	51
6. Bibliografía	55



Presentación

La monografía que hoy presentamos es un excelente ejemplo de una tendencia que desde hace unos pocos años se viene instalando, de manera lenta pero segura, en el abordaje terapéutico de numerosas enfermedades complejas, y singularmente en el tratamiento del cáncer. La determinación de la secuencia consenso del Genoma Humano en el PGH, y los diversos proyectos en curso destinados a caracterizar las variaciones interindividuales de nuestro genoma (como el HapMap para los SNPs) están sentando las bases para una mayor individualización de los tratamientos en función del perfil genético de cada paciente.

Este abordaje, parte integral de un nuevo concepto de medicina que se ha dado en llamar *Medicina Individualizada* y por el que Roche apuesta de forma decidida, no será una especie de remedio universal, dada la complejidad de nuestro genoma y lo mucho que nos queda por entender sobre las interacciones entre genes (y de éstos con los factores ambientales), pero está llamado a convertirse en una de las más potentes herramientas pronósticas y predictivas para el clínico.

En el caso concreto del cáncer de mama, sabemos que mutaciones de alta penetrancia en los genes *BRCA-1* y *BRCA-2* son infrecuentes en la población y aumentan notablemente (de 10 a 20 veces) el riesgo de padecer la enfermedad en las portadoras. Sin embargo, la mayoría de los casos de cáncer de mama son esporádicos y no se deben a mutaciones en estos genes, e incluso en los casos de agregaciones familiares de la enfermedad, las mutaciones *BRCA-1/2* no explican más del 20% del riesgo de desarrollarla.

Los análisis de ligamiento, y, más recientemente, los estudios de asociación a escala genómica indican que el paisaje genético del cáncer está fundamentalmente compuesto por dos tipos de



Presentación

“accidentes geográficos”. Por una parte, “montañas” como las mutaciones mencionadas (y otras como *TP53*, por ejemplo), de alta penetrancia, y baja frecuencia poblacional, pero a menudo presentes en distintos tipos de tumores. Y por otra, “colinas” más numerosas que las anteriores, correspondientes a mutaciones mucho más frecuentes en la población, pero de baja penetrancia, por lo que cada una de ellas por separado contribuye mucho más modestamente al riesgo de desarrollar la enfermedad. Hasta hace sólo un par de años, las técnicas disponibles sólo permitían estudiar las “montañas”, pero hoy en día, las plataformas de genotipado de SNPs están haciendo posible cartografiar las “colinas”, y empezar a comprender los diversos hitos del paisaje genético del cáncer de mama y sus interrelaciones.

Con estas herramientas, la complejidad y precisión de las técnicas pronósticas y predictivas no hará sino incrementarse en los próximos años. Esta monografía explica cómo el Amplichip de Roche permite individualizar la terapia con tamoxifeno en virtud del genotipo en varios genes de la familia del citocromo P450, abordaje que redundará en tratamientos más seguros y eficaces para las pacientes.

Estamos ante un extraordinario ejemplo precursor de lo que va a venir, con la caracterización y validación clínica de las no menos de 15 firmas genéticas identificadas hasta la fecha sólo en cáncer de mama, algunas de las cuales se convertirán sin duda en un futuro no lejano en poderosas aliadas del oncólogo clínico en la prevención, la detección temprana y el tratamiento del cáncer.

Jaime del Barrio

Director del Instituto Roche



Prólogo

La Fundación Tejerina, a través de su Unidad Docente, viene desarrollando una intensa actividad educativa, vinculada a su Aula de Estudios Avanzados, que culmina con la publicación de diversas monografías dentro de la colección “Docencia Universitaria”. Cada una de sus tres series, Ciencias Biomédicas, Derecho Cultura y Sociedad, así como Humanidades Médicas, dan buena cuenta del compromiso formativo de la Fundación acorde con nuestros fines de promoción, desarrollo, investigación y divulgación de las Ciencias de la Salud y el desarrollo de la Medicina.

Es el caso de esta primera publicación de la serie Ciencias Biomédicas, con la que pretendemos apoyar y contribuir a la difusión de los trabajos docentes y de investigación que de forma conjunta realizan nuestros médicos clínicos en cooperación con las universidades. Por ello, nuestro agradecimiento a la Universidad Europea de Madrid, pues, en virtud de los acuerdos de colaboración suscritos, hace posible que la Fundación Tejerina se involucre en todo el quehacer que exigen los nuevos métodos de enseñanza universitaria, dentro del Espacio Europeo de Educación Superior. Esta monografía es una didáctica contribución.

Tanto la Farmacogenética como la Farmacogenómica se incorporan paulatinamente a la atención sanitaria, forman parte del amplio concepto de la Medicina Personalizada, para ir influyendo de forma decisiva en los criterios de calidad asistencial, gestión clínica del paciente y el camino de la excelencia, exigencias fundamentales en el ejercicio de la medicina de nuestro siglo. Esta Medicina Personalizada será capaz de renovar los conceptos de eficacia, eficiencia y efectividad en la atención sanitaria.

Prólogo

Este es el compromiso de la Fundación Tejerina, que a través de su centro monográfico de Patología de la Mama viene colaborando con las universidades, desde hace varios años, en proyectos de Investigación, Desarrollo e Innovación, cuyos frutos han sido incorporar de forma continua mejoras asistenciales, no solo para curar sino también para cuidar a nuestras pacientes.

Nuestro agradecimiento al Instituto Roche, por su compromiso social y sanitario, pero sobre todo por su sensibilidad y reconocimiento de nuestro trabajo, que ha permitido que esta monografía pueda estar en sus manos, amigo lector.

Educar para la salud de la población, particularmente en la Universidad, actualiza la frase de Descartes: “Daría todo lo que sé por conocer la mitad de lo que ignoro”. Es el tiempo de aprender y de “aprehender”, para ser mejores profesionales de la salud. Es el compromiso de nuestra Fundación, que a través de sus publicaciones aporta su grano de arena.

Dr. Armando Tejerina

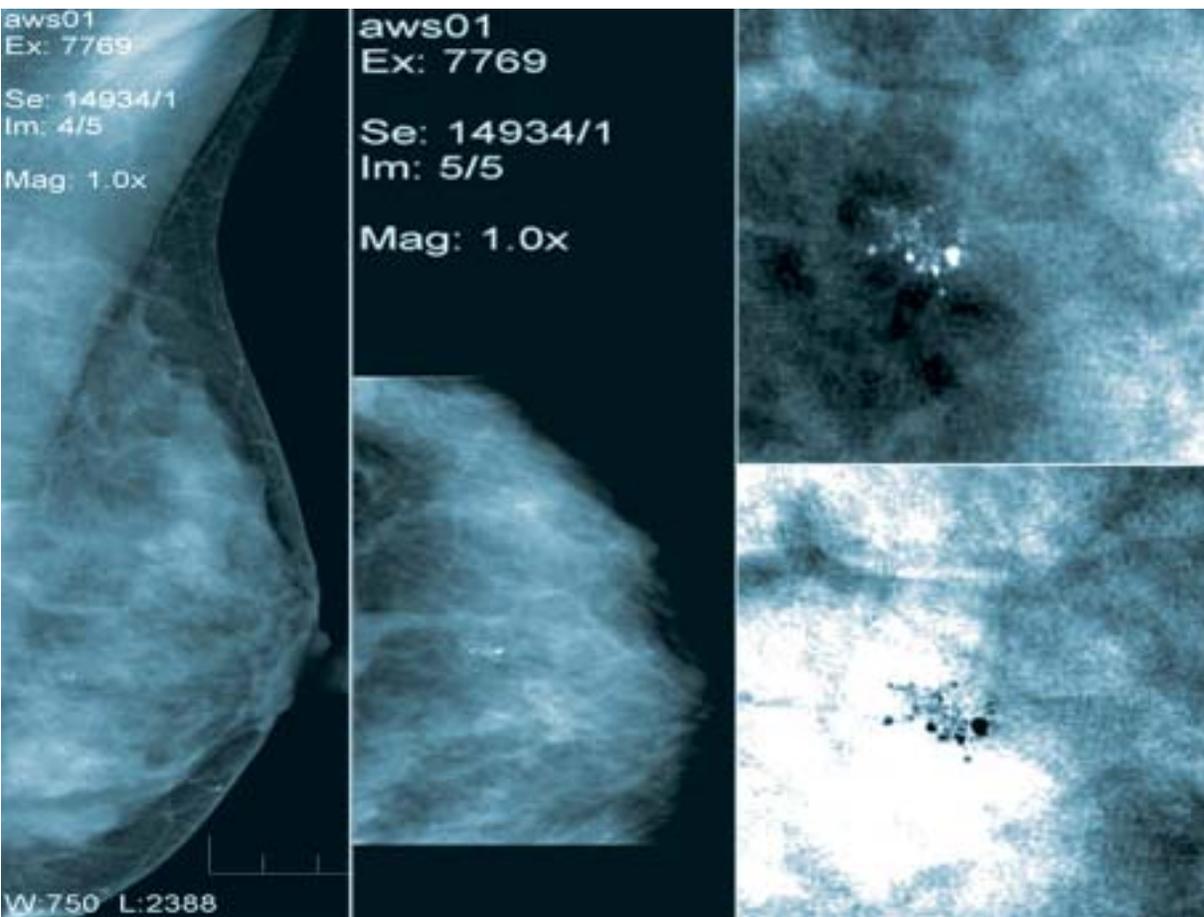
Presidente de la Fundación Tejerina

Director del Centro de Patología de la Mama



Resumen

El cáncer de mama se ha convertido en el segundo tipo más frecuente de causa de muerte relacionada con cáncer en mujeres de países como Estados Unidos o Reino Unido. En los últimos años ha sido objeto de análisis y debate la enorme variabilidad interindividual existente en la eficacia y toxicidad de los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama. Muchos son los factores personales y ambientales que han sido asociados a la respuesta a fármacos pero, entre todos ellos, las diferencias genéticas interindividuales en el transporte, metabolismo y dianas de ciertas drogas parecen predominar en el éxito o fracaso de algunos fármacos conocidos. Variaciones a nivel de ADN son las responsables de la diferente respuesta que presentan distintas pacientes ante un mismo fármaco, lo cual comienza a plantear la necesidad de llevar a cabo un estudio genético previo a la selección del tratamiento más eficaz. Esto, unido a la enorme variedad de tratamientos existentes para el cáncer de mama, abre las puertas de la medicina personalizada que permitirá seleccionar los mejores fármacos y dosis para cada paciente tras el conocimiento de su perfil metabolizador.



Secuencia diagnóstica del estudio de un mismo agrupamiento de microcalcificaciones radiológicamente de riesgo, a través de mamografía digital con soporte informático.

1. Introducción

El cáncer de mama es el resultado de la transformación maligna de las células epiteliales que forman el sistema ducto-lobulillar de la glándula mamaria. Históricamente la primera presentación de un cáncer de mama era la presencia de un nódulo palpable o un cambio físico externo en la mama detectado por el propio paciente (tabla 1). En la actualidad, los programas de detección precoz permiten detectar anomalías radiológicas no palpables por la mujer que además, en muchos casos, son asintomáticas. Es la primera causa de cáncer en la mujer y, aunque con variaciones según el área geográfica considerada, representa el 30% de todos los tumores malignos que afectan a este sexo. El cáncer de mama supone la primera causa de muerte en intervalos de edad relativamente tempranos como el que va de los 40 a los 55 años. La tasa de mortalidad aumenta en pacientes muy jóvenes -menos de 35 años- o en las mayores -más de 75 años-, lo que probablemente refleja la mayor agresividad de la enfermedad en las más jóvenes y la presencia de enfermedades concomitantes que aumentan el riesgo en las más mayores (Constanza, 2004).

“El cáncer de mama es la primera causa de cáncer en la mujer”

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del cáncer de mama

Comienzo más frecuente
Anomalia radiológica no palpable
Síntomas de sospecha de cáncer de mama
Masa palpable
Aumento o disminución del tamaño de la mama
Cambios en el pezón
Enrojecimiento total o parcial de la mama
Edematización de la mama
Retracción de la piel (“hoyuelos o piel de naranja”)
Telorragia
Aparición de nódulos en la piel
Ulceración de la piel
Nódulos regionales (axilares, supraclaviculares o infraclaviculares)

Introducción

Globalmente el pronóstico de cáncer de mama en Europa es bastante bueno, con una supervivencia global estimada a 5 años del 65%, aunque con variaciones geográficas debidas, no solo a los patrones de incidencia, sino también al uso y penetración en la población de las técnicas de detección precoz. En el año 1995, en Europa, se estima que se produjeron unos 325.000 casos nuevos y alrededor de 124.000 muertes. Se calcula que el riesgo vital de presentar cáncer de mama para una mujer española está en el 7,2%, exactamente un 57% del riesgo calculado para la población americana. Es decir, una de cada 14 mujeres españolas va a desarrollar un cáncer de mama en algún momento de su vida frente a 1 de cada 6 mujeres norteamericanas (Ferlay *et al*, 2001). España ocupa un puesto de baja incidencia, con 61,4 casos por cada 100.000 habitantes y año, pero de mediana mortalidad con 15,9 por cada 100.000 habitantes y año (tabla 2) [1]. El estadio de la enfermedad, establecido por la TNM, es uno de los factores pronóstico más importantes asociados a la tasa de supervivencia (García *et al.*, 2005) (tabla 3).

“Se estima que 1 de cada 14 mujeres españolas va a desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida”

Tabla 2. Tasa de mortalidad debida al cáncer de mama por 100.000 habitantes en diferentes países (en <http://www.cancer.org>).

País	Tasa de mortalidad	País	Tasa de mortalidad
Alemania	21,6	Estados Unidos	19
Arabia Saudí	10,9	Holanda	27,5
Canadá	21,1	Israel	24
China	5,5	Méjico	10,5
Dinamarca	27,8	Turquía	9,7
España	15,9	Reino Unido	24,3

Aunque la etiología del cáncer de mama es desconocida, muchos son los factores que contribuyen a aumentar el riesgo de padecer la enfermedad (tabla 4). Las alteraciones genéticas mas frecuentes que provocan la transformación y progresión maligna de las células de la glándula mamaria están relacionadas

Introducción

Tabla 3. Pronóstico de la enfermedad en función del estadio TNM al diagnóstico.

Estadio	Supervivencia a 5 años (%)	Supervivencia a 10 años (%)	Curación total
I	95	65	54 ± 3
IIA	85	55	27 ± 1
IIB	70	45	27 ± 1
IIIA	52	40	19 ± 2
IIIB	50	20	19 ± 2
IV	17	5	2 ± 1

“Estadio TNM: informa de la gravedad del cáncer en función del tamaño del tumor, ganglios afectados y/o metástasis”

Tabla 4. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama

Gran incremento del riesgo
Edad
Sexo femenino
Historia familiar y personal de cáncer de mama
Síndromes genéticos que predisponen al cáncer de mama
Hiperplasia atípica de la mama
Radiaciones ionizantes
Incremento moderado del riesgo
Menarquia temprana
Menopausia precoz
Nuliparidad
Primer hijo a término >30 años
Estatus socioeconómico alto
Consumo de alcohol
Obesidad en postmenopáusicas
Patrones mamográficos parenquimatosos desfavorables
Hiperplasia benigna de la mama sin atipia
Uso de anticonceptivos
Terapia hormonal sustitutiva
Tabaco

con la activación de los *oncogenes*, la pérdida de la función supresora del crecimiento de los *genes supresores* o ambas. Aquellas mujeres con antecedentes familiares de primer grado

Introducción

tienen incrementado el riesgo de padecer la enfermedad a lo largo de su vida hasta en un 30% (García *et al.*, 2005). Sin embargo, solo el 5-10% de los casos de cáncer de mama, se relacionan con genes de susceptibilidad siendo los más frecuentes BRCA-1 y BRCA-2. BRCA-1, identificado en 1990 y clonado en 1994, es un gen supresor localizado en el cromosoma 17 que confiere una probabilidad de desarrollar cáncer de mama de un 85% a lo largo de la vida, y un aumento del riesgo de otras patologías, como el cáncer de ovario (44% a los 70 años) (Struewing *et al.*, 1997). Se estima que 1 de cada 500-800 individuos es sano aunque portador del mismo (Ford *et al.*, 1995). BRCA-2, secuenciado en el año 1996, se localiza en el cromosoma 13 y parece cumplir funciones supresoras. Confiere una probabilidad de desarrollar cáncer de mama similar a BRCA-1 siendo el riesgo estimado de padecer la mutación en población general menor que el anterior. Otros genes cuya mutación se asocia al cáncer de mama son p53 asociado al síndrome de Li-Fraumeni, el gen AT de la ataxia-teleangiectasia, H-ras1 y PTEN/MMAC relacionados con el síndrome de Cowden (Hartmann *et al.*, 1997). Por otro lado, la sobreexpresión de ciertos oncogenes conlleva un exceso en la síntesis de factores de crecimiento y/o de sus receptores lo que provoca alteraciones en el crecimiento celular que pueden desencadenar la aparición de alteraciones proliferativas tanto benignas como malignas. Se han identificado varias familias de factores de crecimiento implicadas en el cáncer de mama. La más estudiada es la relacionada con los factores de crecimiento epidérmico (EGF). El receptor de EGF pertenece a la superfamilia de los receptores tirosin-cinasa que son un punto clave en el comienzo de una cascada de señales intracelulares hacia el núcleo para inducir la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. Varios fármacos usan esta diana para bloquear el crecimiento de la célula. El oncogén erbB-2/neu se expresa a muy bajas concentraciones en las células normales pero también se ha observado amplificado en el 30% de los cánceres de mama, pareciendo correlacionar con diagnóstico severo (García *et al.*, 2005).

Introducción

Existen suficientes evidencias epidemiológicas y experimentales que involucran a los estrógenos en la etiopatogenia de la enfermedad. La presentación casi exclusivamente femenina y el mayor riesgo, anteriormente mencionado, de las mujeres más mayores apuntan como factor de riesgo importante la dosis acumulativa de estrógenos a la que es sometido el epitelio mamario a lo largo del tiempo. Algunos estudios han puesto de manifiesto que las mujeres postmenopáusicas que desarrollan un cáncer de mama exhiben unos niveles medios de estrógenos circulantes un 15% superiores a las que no lo desarrollan (Thomas *et al.*, 1997). La actividad hormonal endógena es la más importante desde el punto de vista patogénico estando la duración del periodo fértil directamente correlacionada con el riesgo de cáncer de mama. El uso terapéutico de estrógenos exógenos está desempeñando un papel muy relevante. Los datos sobre la asociación entre el cáncer de mama y la *terapia hormonal sustitutiva* (THS) son controvertidos. La magnitud del riesgo depende del tipo de terapia, de la duración y de la dosis, habiéndose demostrado que el uso activo o reciente de la THS produce un pequeño pero significativo incremento del riesgo relativo de padecer cáncer de mama pero sin afectar a la supervivencia (Clemons y Goss, 2001). Por tanto, la THS parece solo indicada en aquellos casos donde el riesgo de inducir un cáncer de mama sea contrapesado por el beneficio aportado por dicho tratamiento. En cuanto a los receptores de estrógenos, el 70% de las neoplasias mamarias expresan el tipo alfa (se las denomina RE+), siendo un factor pronóstico reconocido, así como un factor predictivo de respuesta a tratamiento hormonal, bien mediante el bloqueo de la unión del ligando al receptor (tamoxifeno y análogos), anulación funcional del mismo (inhibidores de la aromatasa y análogos) o su destrucción estructural (fulvestran).

En los últimos años ha sido objeto de análisis y debate la enorme variabilidad interindividual existente en la eficacia y toxicidad de los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama. Aunque factores personales como la dieta, la edad, el sexo, medicación concomitante, así como otras variables

“Diferencias a nivel de ADN entre individuos generan distintas respuestas ante determinados fármacos”

Introducción

ambientales, han sido asociados a la respuesta a fármacos, diferencias genéticas interindividuales en el transporte, metabolismo y dianas de ciertas drogas pueden tener una enorme influencia sobre el éxito o no de un tratamiento determinado (Evans y McLeod, 2003; Watters y McLeod, 2002). Variaciones a nivel de ADN son las responsables de la diferente respuesta que presentan distintas pacientes ante un mismo fármaco, lo cual plantea la alternativa de poder llevar a cabo un estudio genético previo a la selección del tratamiento más eficaz.

Los polimorfismos denominados SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) son los que presentan una mayor variación en el genoma humano. Aproximadamente el 90% de la variabilidad genética humana es atribuible a los SNPs mientras que el resto se debe, fundamentalmente, a inserciones, deleciones, repeticiones en tándem y microsatélites. Los SNPs son muy numerosos, estables y están distribuidos a lo largo de todo el genoma. Estos polimorfismos se consideran de gran interés ya que generan diferencias en la estructura de la proteína, provocando el desarrollo de enfermedades y la aparición de fenotipos diferentes (Zhao y Boerwinkle, 2002). Además, los SNPs han contribuido satisfactoriamente en la identificación y caracterización de mutaciones implicadas en la determinación de determinados trastornos genéticos así como en la identificación de individuos portadores de las mismas (Risch y Merikangas, 1996). Hoy en día, existen tecnologías sofisticadas basadas en microchips que permiten un diagnóstico *in vitro* que proporciona un genotipado individual de alta fiabilidad. Por ejemplo, el test amplichip CYP450 (CE-IVD) de Roche [2] combina dos tecnologías de referencia: la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) sobre una plataforma de microarrays de alta densidad de Affymetrix. Este test permite la detección de hasta 29 mutaciones diferentes, en su mayoría SNPs, relacionadas con el gen CYP2D6. Un software asociado permite generar un informe de fácil interpretación y muy preciso con toda la información sobre el genotipo y la predicción del fenotipo metabolizador del paciente.

“La frecuencia de SNPs en el genoma se estima en 1 por cada 1.000 pares de bases”

Introducción

Figura 1. AmpliChip CYP450 (CE-IVD) de Roche



Dentro de los diferentes tratamientos aplicados hoy en día a los casos de cáncer de mama, el uso de antiestrógenos (tamoxifeno) y los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, exemestán, letrozol), están indicados para los tumores localizados y que son positivos para los receptores de estrógenos (Osborne, 1998; Carpenter y Miller, 2005). En el caso de aquellos más avanzados o que presentan metástasis el uso de quimioterapia citotóxica, incluido los taxanos (paclitaxel y docetaxel), parece más indicado (Nabholtz y Gligorov, 2005). Esta variedad de tratamientos, plantea la necesidad de llevar a cabo un estudio del paciente previo a la selección del tratamiento, en el cual la farmacogenética se revela como una alternativa de enorme interés (Marsh y McLeod, 2004). Por ello, este trabajo se va a centrar, fundamentalmente, en el fármaco tamoxifeno ya que es uno de los más extensamente utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, y ha sido ampliamente demostrado como las diferencias genéti-

Introducción

“Tamoxifeno es uno de los fármacos más extensamente utilizados contra el cáncer de mama”

cas interindividuales provocan una eficacia del tratamiento y un beneficio para la mujer que puede variar de unas pacientes a otras. Mucho se ha hablado de la era de la medicina personalizada, y este caso representa un buen ejemplo, ya que un *screening* genético previo sería de enorme interés para decidir el tratamiento más apropiado.

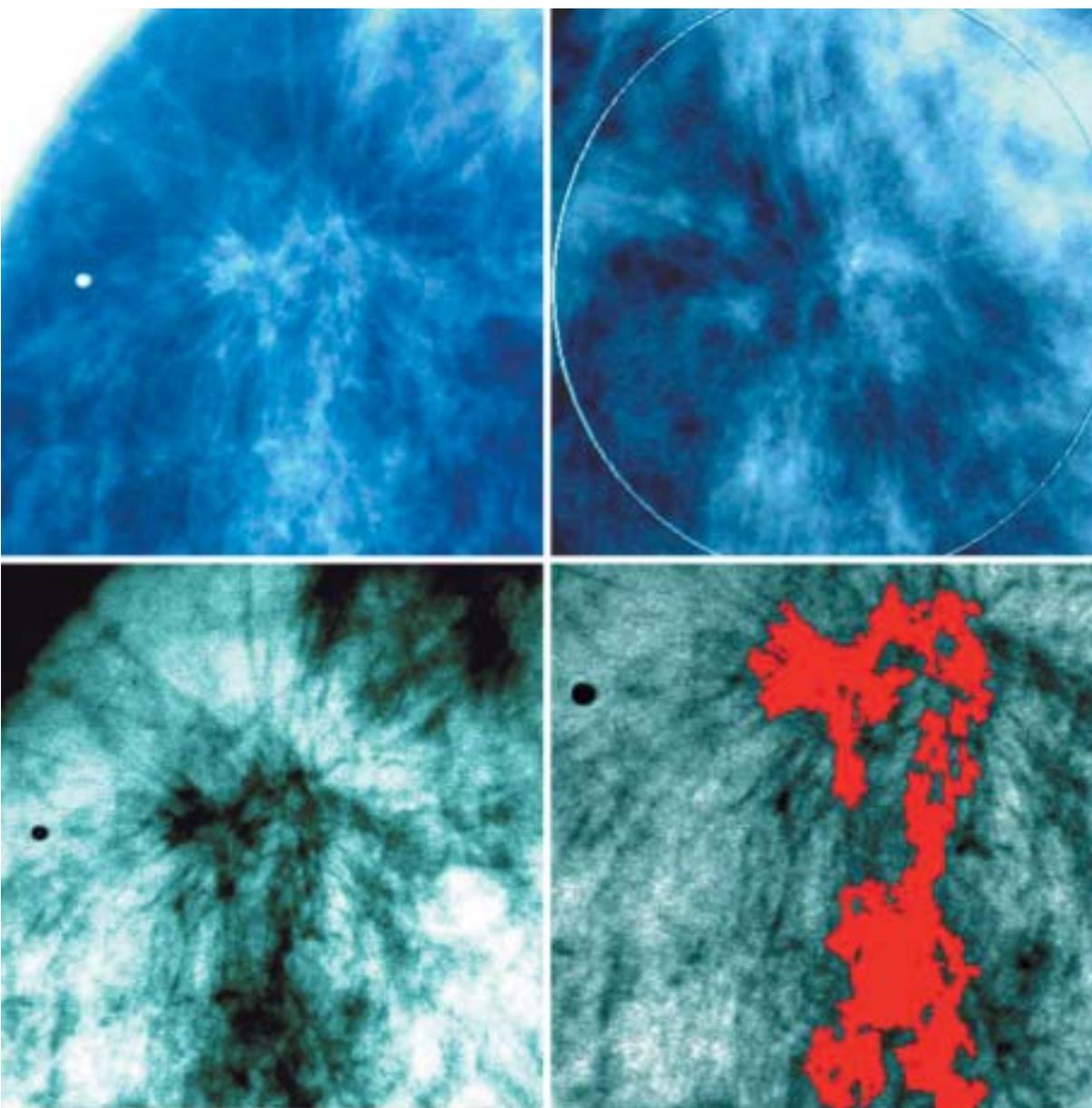
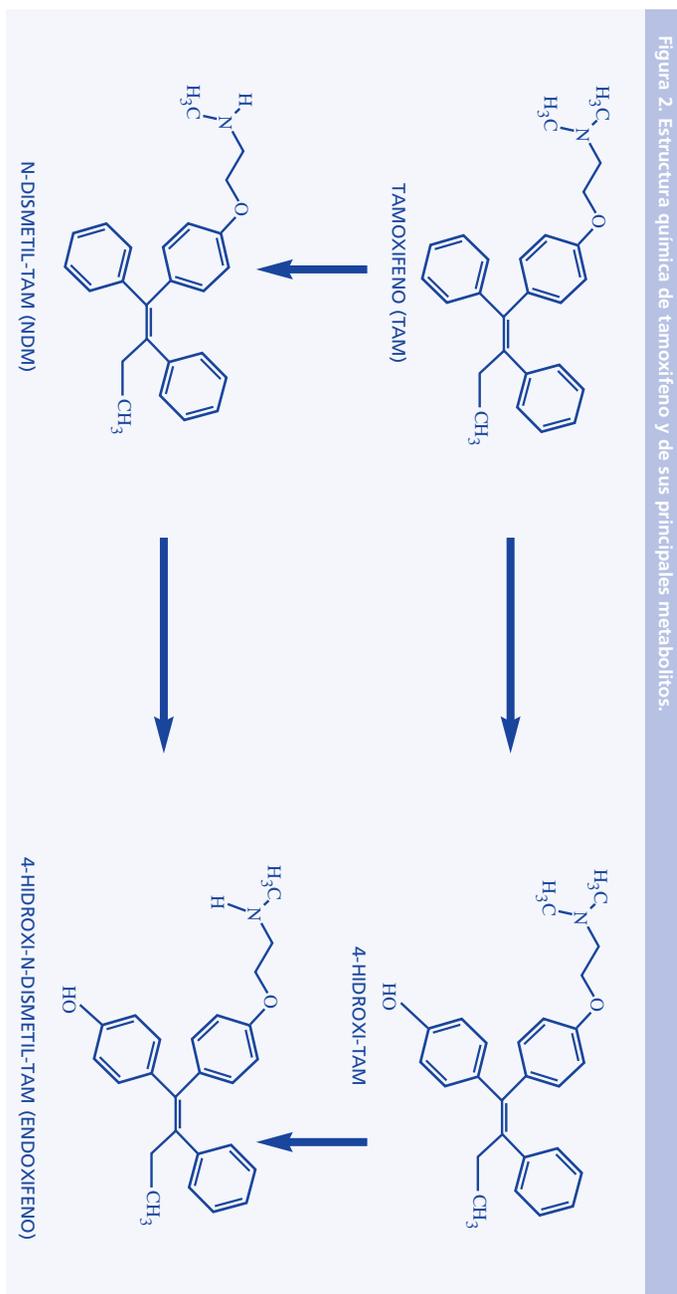


Imagen radiológica de riesgo (área de desestructuración) visualizada aplicando técnicas informáticas a la mamografía digital.

2. Tamoxifeno

Tamoxifeno (TAM) es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que está siendo usado comúnmente durante las dos últimas décadas para el tratamiento y prevención del cáncer de mama (Osborne, 1998) teniendo una eficacia demostrada en la reducción del riesgo de cáncer de mama del 50% (Vogel *et al.*, 2006). Además, en 1998, la FDA americana también aprobó el uso de TAM para la prevención de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (Fisher *et al.*, 1998). TAM actúa como antiestrogénico en tejido mamario interfiriendo con la actividad de los estrógenos, hormonas femeninas que promueven el crecimiento de las células cancerosas en la mama. Debido a su efecto agonista parcial, TAM ejerce efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y óseo. Su uso durante 5 años en dosis de 20 mg/día es la pauta considerada estándar. Es ampliamente conocida la conversión en el organismo de TAM en una serie de metabolitos con una capacidad antiestrogénica mucho mayor que la del propio TAM. Tamoxifeno es metabolizado en las células del hígado para producir tres distintos metabolitos: 4-hidroxi-TAM, N-dimetil-TAM y 4-hidroxi-N-dimetil-TAM (figura 2). Tanto la molécula de tamoxifeno como sus tres metabolitos son consideradas SERMs (*selective estrogen receptor modulator*) debido a su capacidad de unirse a los receptores de estrógenos en el ADN. En estudios *in vivo* se ha comprobado que los SERMs compiten con los estrógenos para unirse a sus receptores, lo que resulta en una atenuación de la respuesta celular mediada por estrógenos (Beverage *et al.*, 2007). Se ha observado que tanto la eficacia como la toxicidad de TAM varían enormemente entre individuos, debido a que el metabolismo de TAM presenta una gran variabilidad interindividual. TAM ha demostrado una reducción casi a la mitad de la tasa de recurrencia de cáncer de mama así como una reducción de un tercio de la tasa de mortalidad (EBCTCG -Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group-, 2005).

Tamoxifeno



Tamoxifeno

2.1. Metabolismo de Tamoxifeno

Tamoxifeno es primariamente convertido en dos metabolitos distintos: N-dimetil-TAM y 4-hidroxi-TAM. Cualquiera de los dos tiene capacidad de convertirse en 4-hidroxi-N-dimetil-TAM (figura 2). Desde que fue descrito por primera vez en 1977, 4-hidroxi-TAM ha sido considerado el principal metabolito activo de TAM debido a su alta afinidad por los receptores de estrógenos y por su potencial de 30 a 100 veces mayor que el propio tamoxifeno en suprimir, *in vitro*, la proliferación celular en tumores de mama (Jordan *et al.*, 1977; Clarke *et al.*, 2003). Sin embargo, investigaciones recientes han puesto de manifiesto importante hallazgos a cerca de otro metabolito de TAM, 4-hidroxi-N-dimetil-TAM, también llamado *endoxifeno*. Aunque endoxifeno fue descrito en 1980, su relevancia farmacológica ha sido descrita recientemente. Borges *et al.* (2006) han puesto de manifiesto que: (1) la formación de endoxifeno tiene lugar gracias a la oxidación de TAM y formándose como intermediario mayoritario N-dimetil-TAM (NDM), (2) endoxifeno tiene un potencial antiestrógeno *in vitro* que es 4 veces superior al de 4-hidroxi-TAM y alcanza concentraciones plasmáticas 6 veces mayores que 4-hidroxi-TAM en pacientes que están siendo tratadas con TAM. Además, otras investigaciones han demostrado, en pacientes con dicho tratamiento, que los dos metabolitos más abundantes en el plasma son N-dimetil-TAM y endoxifeno siendo éste último el que presenta una afinidad por el receptor de estrógenos 100 veces mayor que N-dimetil-TAM o el propio TAM (Clarke *et al.*, 2003).

Algunos estudios han puesto de manifiesto que las concentraciones plasmáticas medias de TAM no muestran diferencias significativas al ser medidas tras 1 y 4 meses del inicio del tratamiento. Sin embargo, si existen diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas medias de los otros tres metabolitos medidas también en los tiempos antes indicados (Jin *et al.*, 2005; Lien *et al.*, 1995). Posibles diferencias en la vida media de estas moléculas, en su tasa de formación y en

“Endoxifeno presenta una afinidad por el receptor de estrógenos 100 veces superior al Tamoxifeno”

Tamoxifeno

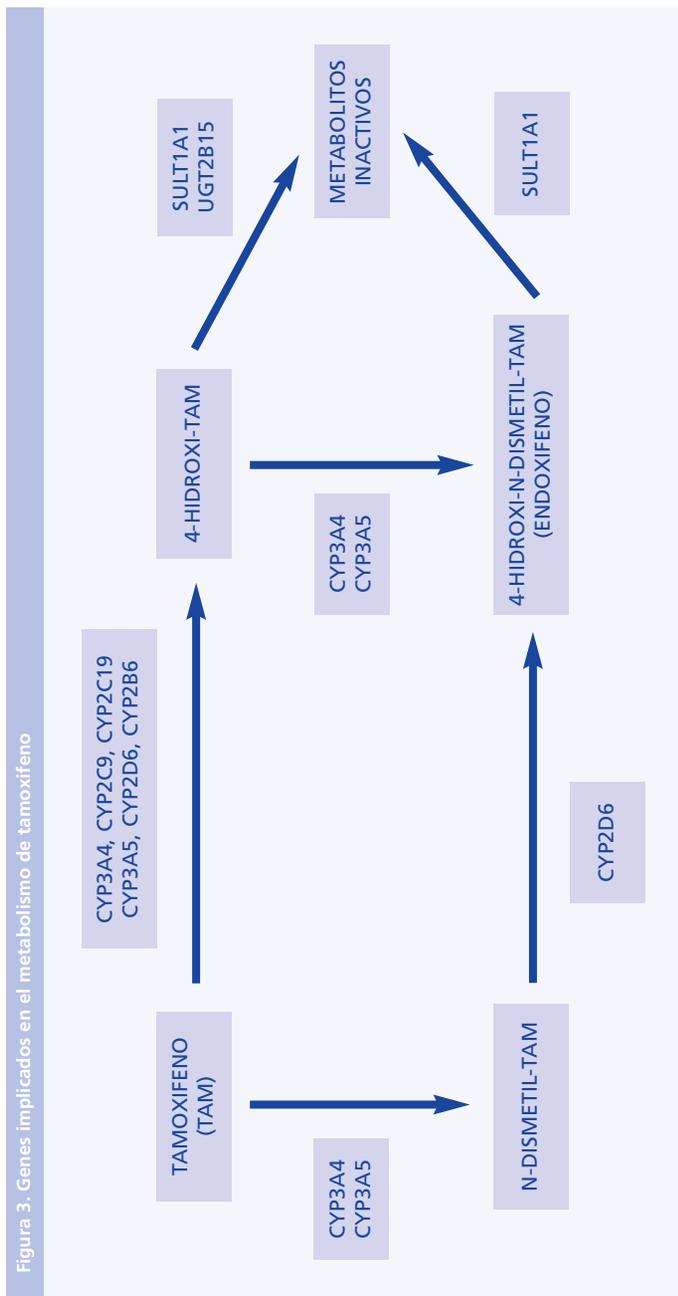
el aclaramiento de sus metabolitos ayudarán a resolver, con más detalle, la farmacocinética de tamoxifeno.

2.2. Farmacogenética de Tamoxifeno

En la figura 3 se resume cuáles son los principales genes implicados en la transformación de tamoxifeno en sus metabolitos secundarios. La mayoría de estos genes pertenecen a la familia del citocromo P450, la cual engloba un grupo muy variado de enzimas, con diferentes subfamilias y con funciones muy diversas como, por ejemplo, la función detoxificadora. La transformación inicial de tamoxifeno puede producirse mediante dos vías: (i) la conversión de TAM en N-dimetil-TAM metabolizado por los genes CYP3A4 y CYP3A5, y (ii) la formación de 4-hidroxi-TAM gracias a la participación de CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6 (figura 3) (Rewe *et al.*, 1997).

El papel de los genes CYP3A4 y CYP3A5 en el metabolismo de TAM no está del todo claro. A pesar de que se han encontrado genotipos de ambos genes relacionados con alteraciones en la función de las proteínas, hasta el momento no se ha visto una asociación clara entre dichos genotipos y alteraciones en la conversión de TAM en N-dimetil-TAM y de 4-hidroxi-TAM en Endoxifeno (Jin *et al.*, 2005; Tucker *et al.*, 2005; Marsh y McLeod, 2007). Por otro lado, los genes SULT1A1 y UGT2B15 se han asociado con procesos de transformación química relacionados con la excreción de los metabolitos de TAM y su conversión a moléculas inactivas (Nishiyama *et al.*, 2002). En concreto, estudios *in vivo* han demostrado una asociación entre el alelo SULT1A1*2 y un aumento en el riesgo de recurrencia en pacientes en tratamiento con TAM (Wegman *et al.*, 2005), aunque no se ha podido comprobar la relación entre este genotipo y las concentraciones plasmáticas de los metabolitos (Jin y col, 2005). Por tanto, el estudio de los genes CYP3A4 y CYP3A5 encargados de la trans-

Tamoxifeno



“El gen CYP2D6 ejerce un papel fundamental en la formación de Endoxifeno”

Tamoxifeno

2.3. Dianas de los metabolitos de Tamoxifeno

El receptor de estrógenos, diana de TAM, está codificado por los genes ESR1 y ESR2 localizados en los cromosomas 6 y 14 respectivamente. La expresión de ER d5, variante resultante de la pérdida del exón 5 en el proceso postranscripcional, se ha visto significativamente aumentada en tumores mamarios con respecto a tejido normal (Gallacchi *et al.*, 1998). Por tanto, se podría sospechar que la presencia de la variante Erd5, no reconocible por TAM, dificultaría la eficacia del tratamiento.

La ciclina D1 (CCND1) parece estar implicada en la activación de la expresión de los receptores de estrógenos ya que su amplificación se ha visto significativamente asociada a una mayor probabilidad de recurrencia (Jirstrom *et al.*, 2005), lo que también podría usarse como un marcador idóneo para justificar y predecir la terapia con TAM.

El gen CYP17A1 se encuentra asociado con los niveles de estrógenos circulantes y, por tanto, parece tener consecuencias en la terapia con TAM. Algunas variantes alélicas se han visto relacionadas con un incremento en los niveles plasmáticos de estradiol y, por tanto, con un mayor riesgo de padecer una esteatosis hepática inducida por TAM (Ohnishi *et al.* 2005).

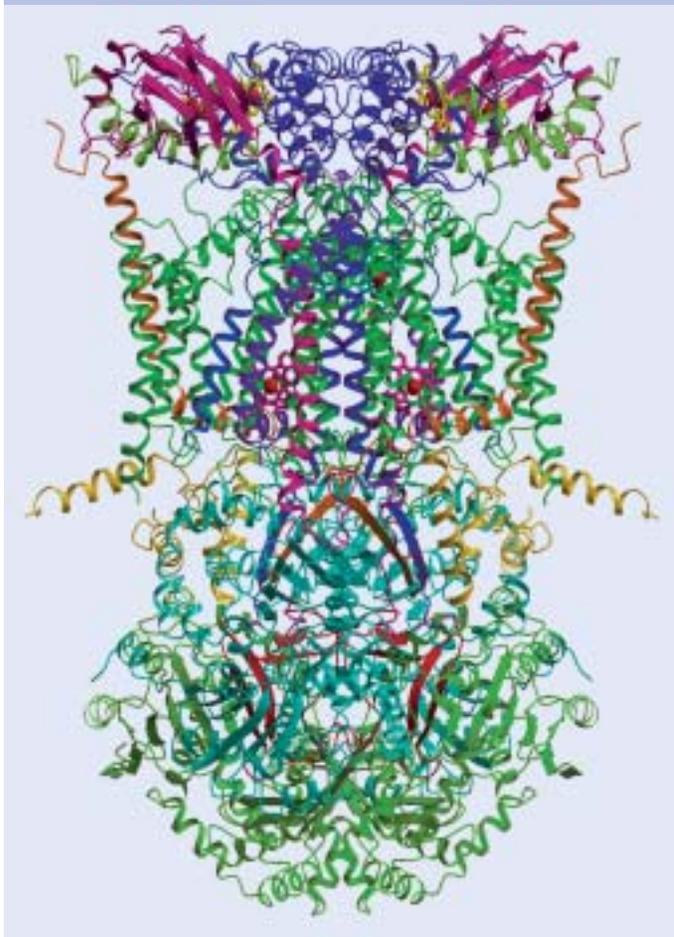
2.4. Importancia del gen CYP2D6 en el metabolismo de Tamoxifeno

Uno de los genes más extensamente estudiados en cuanto a su relación con el metabolismo de tamoxifeno es CYP2D6. Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 22 y codifica para la enzima citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6 (figura 5). Su función principal en el organismo es la hidroxilación de aproximadamente un 25 % de los fármacos generando compuestos más solubles en agua y más fáciles de excretar. En el caso de tamoxifeno participa en la conversión de TAM en

Tamoxifeno

4-hidroxi-TAM y N-dimetil-TAM en 4-hidroxi-N-dimetil-TAM (figura 3) (Desta *et al.*, 2004). Al contrario de lo que acontece con otros citocromos como CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 o CYP3A4, CYP2D6 no está relacionado con el metabolismo de la precarcinogénesis y los polimorfismos asociados a este gen no muestran diferencias interindividuales en la probabilidad de desarrollar un cáncer (Rodríguez-Antona e Ingelman-Sundberg, 2006).

Figura 5. Estructura del citocromo P450 2D6



Tamoxifeno

Sin embargo, se han identificado numerosos alelos, en gran parte debidos a mutaciones puntuales de tipo SNP (*single nucleotide polymorphism*), que son responsables de los polimorfismos existentes para el gen CYP2D6 y que llevan asociados una actividad enzimática nula, incrementada o disminuida con respecto a la normal (tabla 5) y cuya variabilidad muestra diferencias étnicas muy marcadas (Ozawa *et al.*, 2004). Actualmente existen test farmacogenéticos basados en tecnologías de microarrays que analizan de forma precisa y fiable todas las variaciones alélicas asociadas al gen CYP2D6. Por ejemplo, el test Amplichip CYP450 (CE-IVD) de Roche detecta 29 mutaciones de CYP2D6 y otras dos de CYP2C19, mayoritariamente de tipo SNP, así como algunas deleciones y duplicaciones. Se basa en una amplificación de regiones específicas de dichos genes por PCR a partir de ADN purificado procedente de sangre total. Posteriormente, se lleva a cabo un fragmentado y rotulado de los productos ampli-

Tabla 5. Genotipos de CYP2D6 responsables de un metabolismo lento, intermedio, rápido y ultrarrápido de tamoxifeno.

Fenotipos	Genotipos	Actividad enzimática
Metabolizador lento	CYP2D6*3 CYP2D6*4 CYP2D6*5 CYP2D6*6	NULA
Metabolizador intermedio	CYP2D6*9 CYP2D6*10 CYP2D6*17 CYP2D6*29 CYP2D6*41	REDUCIDA
Metabolizador rápido	CYP2D6*1 CYP2D6*2 CYP2D6*35	NORMAL
Metabolizador ultrarrápido	CYP2D6*1xn CYP2D6*2xn	ULTRARRÁPIDA

En negrita se destacan los genotipos más frecuentes.

Tamoxifeno

ficados así como una hibridación y tinción del microarray de Affymetrix (figura 6). Tras una lectura óptica del microarray, el software de análisis de datos asociado genera un informe indicando no sólo el genotipo del paciente sino también su fenotipo metabolizador (ultrarrápido, eficiente, intermedio o lento) [2]. La aplicación de esta tecnología analítica es de enorme interés para el facultativo en lo que se refiere a pacientes bajo tratamiento con fármacos metabolizados a través de este gen con objeto de individualizar la elección de la terapia y la dosis.

Existen otros métodos analíticos para detectar mutaciones en el gen CYP2D6, basados en la tecnología de *Single Base Extensión* (SBE). La identificación de mutaciones genéticas

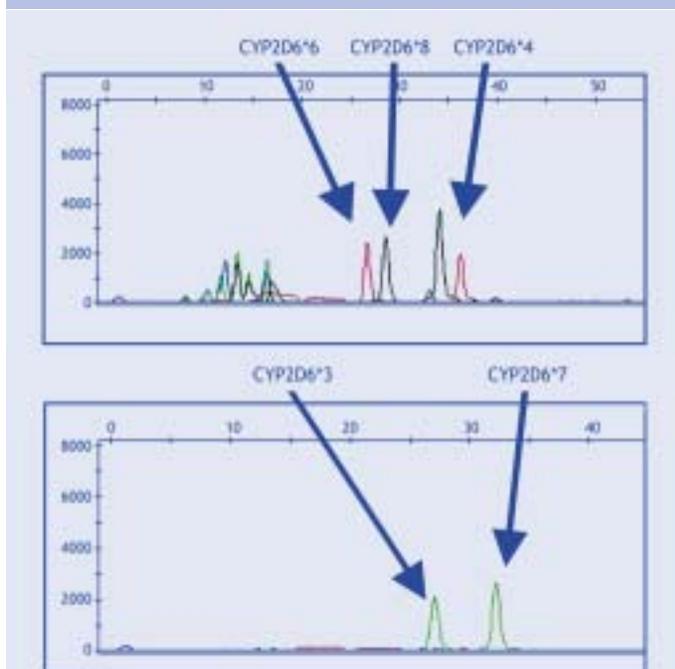
Figura 6. Tecnología de microarrays para detectar mutaciones del gen CYP450. Test amplichip CYP450 (CE-IVD) de Roche [2].



Tamoxifeno

mediante la técnica de SBE está basada en la utilización de oligonucleótidos específicos, que añadidos a un producto de PCR previamente amplificado, permiten identificar el tipo de nucleótido que ocupa una determinada posición. La particularidad de esta técnica consiste en la naturaleza y composición del oligonucleótido de SBE, cuya última base en el extremo 3' terminal es la complementaria a la anterior que es susceptible de estar mutada. Los didesoxinucleótidos que se utilizan en la reacción están marcados con fluoróforos diferentes que impiden la adición de más nucleótidos, de tal forma que la polimerasa añadirá únicamente el nucleótido correspondiente a la posición objeto de estudio y el SNP podrá ser identificado, tras su análisis en el secuenciador, mediante un pico coloreado (figura 7). Esta técnica,

Figura 7. Electroferogramas correspondientes al análisis de los alelos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8 (Unidad de Biomedicina, Universidad Europea de Madrid)



Tamoxifeno

si bien es más económica, permite la detección de un pequeño número de mutaciones en cada reacción aumentando sustancialmente el trabajo experimental en el laboratorio.

CYP2D6*1 es el alelo normal que codifica para la enzima funcionalmente activa. Los alelos CYP2D6*2, CYP2D6*33 y CYP2D6*35 contienen mutaciones puntuales que no afectan a las propiedades catalíticas del producto génico. La actividad incrementada es consecuencia de una duplicación/amplificación del número de copias del gen activo, habiéndose encontrado hasta 13 copias funcionales del mismo en un alelo (Aklillu *et al.*, 1996; Johansson *et al.*, 1993). Las variantes alélicas relacionadas con una actividad enzimática nula suelen deberse tanto a SNPs como a la presencia de deleciones, codones stop o defectos de splicing, siendo algunas de las más frecuentes CYP2D6*4 (15-21% en caucasoides) o CYP2D6*5 (3-6% en diferentes poblaciones). Alelos relacionados con una actividad metabólica reducida son, por ejemplo, CYP2D6*10 (38-70% en asiáticos, 0,05% en caucasoides) o CYP2D6*17 (20-34% en africanos). En población blanca los alelos CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 y CYP2D6*6 son responsables del 97% de variantes enzimáticas no funcionales para este gen (Gaedigk *et al.*, 1999). En el momento actual se han descrito hasta un total de 92 alelos diferentes quedando demostrada la enorme variabilidad interindividual existente para el gen CYP2D6 [3].

2.5. Genotipos de CYP2D6 versus concentraciones plasmáticas de TAM y sus metabolitos

Las concentraciones en plasma óptimas y estables de los metabolitos de TAM se alcanzan después de 4 meses de tratamiento con este fármaco (Borges *et al.*, 2006). Cuando se miden las concentraciones en plasma de TAM, NDM y 4-OH-TAM a los 4 meses del inicio del tratamiento, no se observan diferencias significativas entre pacientes que están medicados con fármacos

Tamoxifeno

inhibidores de CYP2D6 y pacientes que no lo están. Sin embargo, las diferencias sí son significativas entre ambos grupos de pacientes cuando se miden los niveles plasmáticos de endoxifeno (Borges *et al.*, 2006). Este hecho refleja la importancia de las enzimas de CYP2D6 en la formación de endoxifeno a partir de NDM.

Se ha comprobado la asociación entre los genotipos de CYP2D6 y las concentraciones plasmáticas tanto de endoxifeno como del ratio endoxifeno/NDM: las pacientes que mostraban ratios bajos coinciden ser aquellas que carecen de algún alelo funcional; ratios intermedios están asociados con pacientes portadoras de una sola copia funcional de CYP2D6; y los ratios mayores se corresponden con mujeres que expresan dos o más copias de alelos funcionales. Las concentraciones plasmáticas de endoxifeno/NDM son significativamente diferentes entre los tres grupos de pacientes que presentaban los diferentes genotipos. Otros autores también han demostrado que las concentraciones plasmáticas de endoxifeno tras 4 meses de tratamiento son significativamente menores en pacientes portadoras de alelos defectivos para CYP2D6 que en pacientes en homocigosis para alelos funcionales. En concreto, para el alelo 4 (CYP2D6*4), que es el más común entre europeos como responsable de un metabolismo lento, Jin *et al.* (2005) han demostrado que las pacientes homocigóticas para dicho alelo presentaban niveles plasmáticos de endoxifeno significativamente menores que aquellas con fenotipo normal, observándose valores de concentración intermedios en aquellas pacientes portadoras de una sola dosis del gen, es decir, heterocigotas para CYP2D6*4. Del mismo modo, pacientes homocigóticas para este alelo experimentaron un tiempo de recaída significativamente menor y una supervivencia más reducida con respecto a pacientes con al menos una copia del alelo funcional (Goetz *et al.*, 2005). Sin embargo, la tasa de supervivencia se veía significativamente aumentada en aquellos casos en que las portadoras de CYP2D6*4 además también poseían el genotipo normal para SUL1A1, implicado en la excreción de TAM (Wegman *et al.*, 2005). Todos estos estudios proporcionan una más que sólida

Tamoxifeno

evidencia sobre la enorme utilidad del genotipado para el gen CYP2D6 en mujeres con cáncer de mama candidatas a recibir un tratamiento con tamoxifeno.

2.6. Inhibidores de CYP2D6

Las concentraciones plasmáticas de endoxifeno en pacientes tratadas con TAM no sólo están relacionadas con el genotipo de la paciente para CYP2D6 sino también con la toma de otros fármacos de conocida actividad inhibidora del citocromo CYP2D6. Existe un descenso significativo de los niveles plasmáticos de endoxifeno en pacientes que están tomando **inhibidores de CYP2D6**. Este descenso es muy acusado si los inhibidores son muy potentes como es el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (SSRIs) paroxetina y fluoxetina, y, por el contrario, este descenso es menor si se trata de inhibidores más débiles como, por ejemplo, sertralina, citalopram o celecoxib. El tratamiento de tamoxifeno combinado con inhibidores potentes de CYP2D6 provoca que pacientes metabolizadoras ultrarrápidas para CYP2D6 se convierta en metabolizadoras muy lentas obteniendo un beneficio mucho menor en lo referente al tratamiento hormonal con TAM como antiestrógeno (Borges *et al.*, 2006; Jin *et al.*, 2005). El genotipado de CYP2D6 también sería de interés en pacientes en tratamiento con antieméticos para paliar los efectos secundarios de la quimioterapia como, por ejemplo, ondisetron o tropisetron (Kaiser *et al.*, 2002). Sin embargo, el uso de fármacos como citalopram o sertralina, utilizados para paliar algunos síntomas de la menopausia, no aparece asociado a una reducción de los niveles plasmáticos de endoxifeno (Barton *et al.*, 2003). Diferentes variantes alélicas asociadas a otros citocromos como CYP2C9 o CYP3A5 no han mostrado una asociación estadísticamente significativa con niveles plasmáticos de TAM o de sus metabolitos (Jin *et al.*, 2005).

“Algunos antidepresivos actúan como inhibidores de CYP2D6”

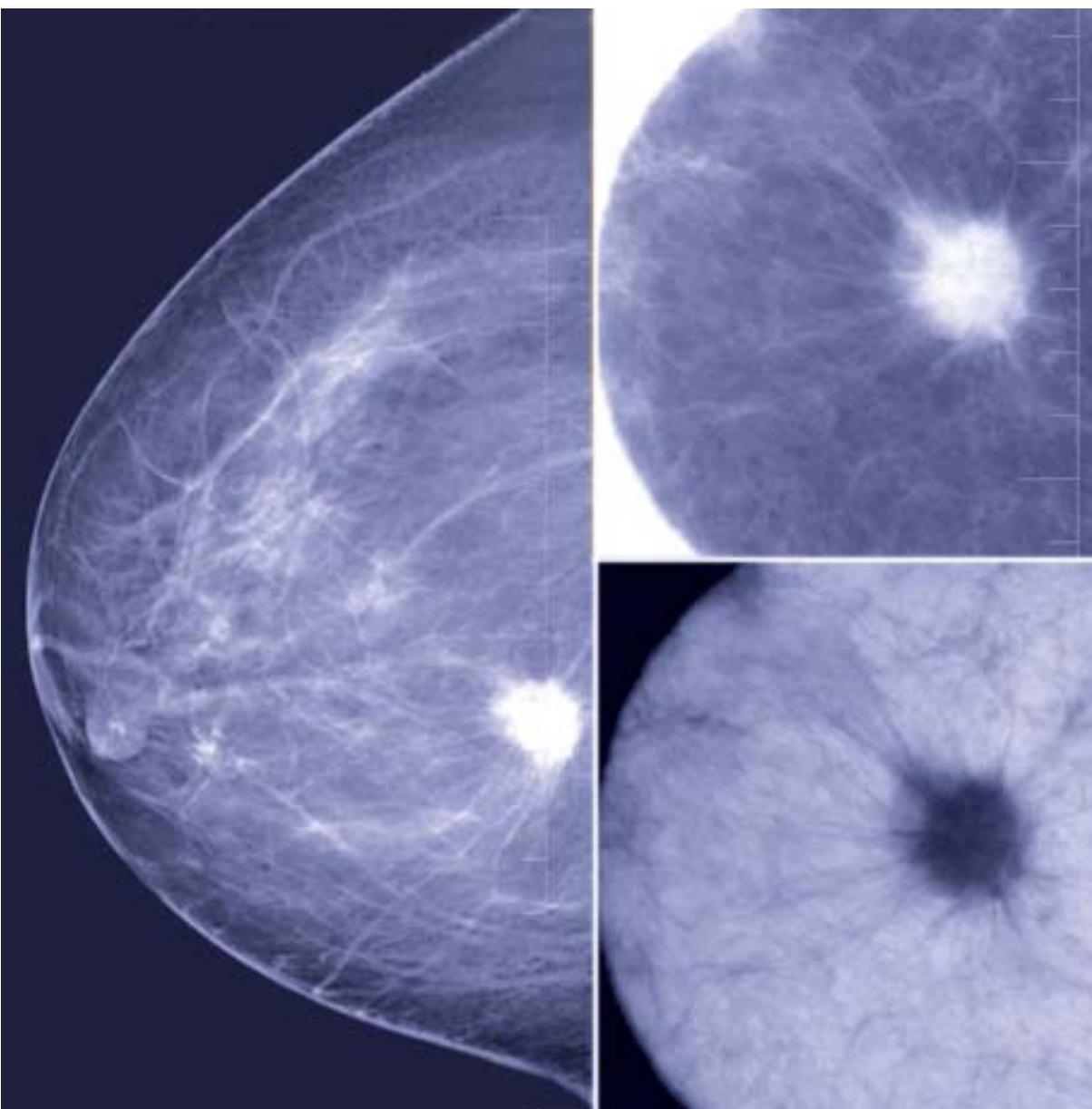
Tamoxifeno

De lo expuesto anteriormente se deriva la enorme importancia del conocimiento del genotipo para el gen CYP2D6 en pacientes con cáncer de mama que están siendo tratadas o que van a ser tratadas con TAM. Por un lado, por el hecho de que la presencia de alelos defectivos provoca descensos en las concentraciones de endoxifeno, y teniendo en cuenta que algunos de estos alelos pueden llegar a tener frecuencias de hasta un 21% en población europea, existiría un colectivo importante de mujeres que estaría obteniendo un beneficio mucho menor de una terapia con tamoxifeno que pacientes portadoras de copias funcionales. Por otro lado, la relación observada entre el descenso de los niveles plasmáticos de endoxifeno cuando otros fármacos inhibidores de gen CYP2D6 están siendo administrados conjuntamente con TAM, pone de manifiesto el estudio exhaustivo que debe realizarse contemplando todos los fármacos que puedan interferir en la vía metabólica de CYP2D6 y que puedan restar beneficio a la paciente en su tratamiento.

2.7. Efectos secundarios de Tamoxifeno

El TAM puede presentar efectos secundarios en algunas mujeres que lo toman como ya se ha descrito en algunos estudios (Carpenter y Miller, 2005; Cuzick, 2005). Los más frecuentes son náuseas, vómitos, dolores de cabeza, sofocos, fatiga, sangrados vaginales, consecuencias en el metabolismo de los lípidos, pérdida de densidad ósea, siendo uno de los más importantes el desarrollo de cáncer de endometrio en algunas de las pacientes. Por ejemplo, se ha descrito un aumento significativo de trombosis venosas profundas y embolismos pulmonares en pacientes en tratamiento con TAM frente a los grupos control tratados con placebo (Cuzick *et al.*, 2007) aunque estas diferencias desaparecieron tras la finalización del tratamiento con TAM.

Los efectos secundarios desaparecen tras 5 años de tratamiento mientras que la eficacia del tratamiento parece persistir por al menos 15 años (Powles *et al.*, 2007).

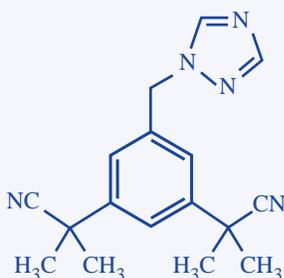


Típica imagen radiológica nódulo-estelar de cáncer de mama.

3. Inhibidores de la aromatasa

Los inhibidores de la enzima aromatasa, codificada por el gen CYP19A1, bloquean la conversión de la androstenediona y testosterona en estrona y estradiol. Éstos inhiben la síntesis de estrógenos en tejido mamario, incluido las células tumorales. Existen dos grupos de inhibidores de la aromatasa: esteroides (por ejemplo, exemastona) y no esteroides (letrozol y anastrozol, entre otros). Los diferentes mecanismos de acción reducen resistencias cruzadas y permiten que la terapia sea prolongada utilizando diferentes inhibidores (Carpenter y Miller, 2005). En pacientes con un riesgo elevado de padecer cáncer de mama así como en aquellas dónde la enfermedad se encuentra avanzada, los inhibidores de la aromatasa han demostrado buenos resultados (Cuzick, 2005). Los inhibidores de la aromatasa parecen mostrar ciertas ventajas y unos efectos secundarios menores que los asociados a la terapia con tamoxifeno, comentados anteriormente, aunque también carecen de los efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y óseo. Recientemente, estos fármacos se han mostrado como una alternativa razonable, con eficacia demostrada en pacientes que han cumplido el ciclo de 5 años de tratamiento con tamoxifeno (Goss *et al.*, 2003) e incluso tan sólo tras 2-3 años (Coombes *et al.*, 2004).

Figura 8. Estructura química de anastrozol

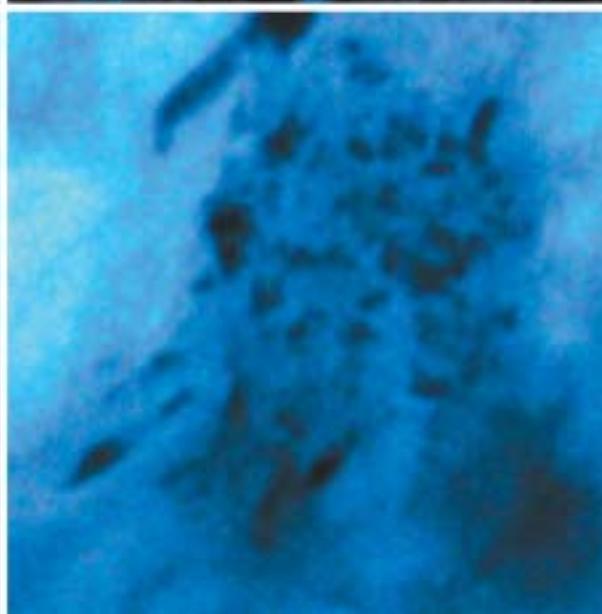
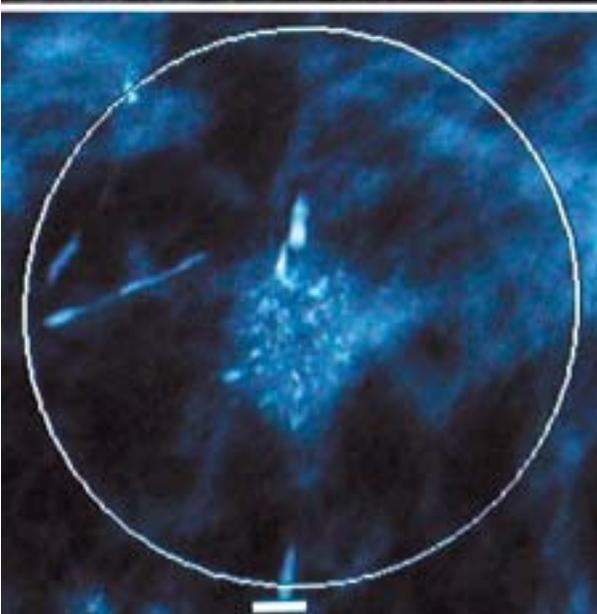
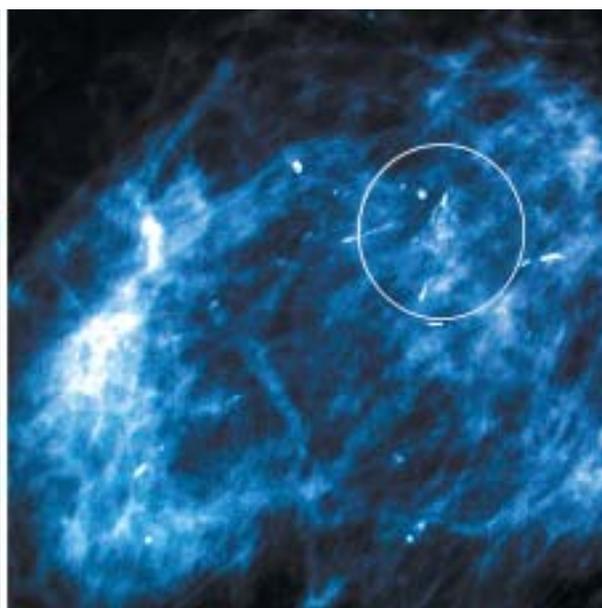
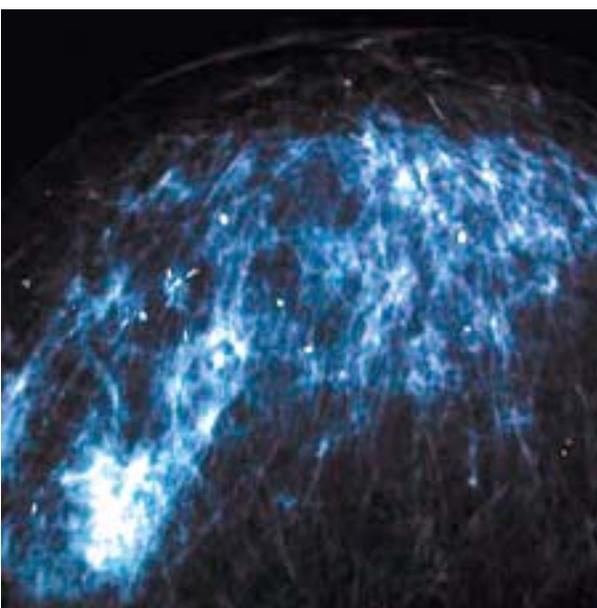


Inhibidores de la Aromatasa

3.1. Dianas de los inhibidores de la aromatasa

Se han identificado 88 polimorfismos en el gen de la aromatasa, CYP19A1, que se corresponden con 44 haplotipos. Una combinación de dos polimorfismos (115C>T, W39R y 790C>T, R264C) mostraron un aumento significativo de la inhibición con letrozol en estudios realizados *in vitro* (Ma *et al.*, 2005). Este hecho de gran importancia requiere confirmación en futuros estudios clínicos así como la profundización en el análisis de las funciones alteradas asociadas a mutaciones en el gen CYP19A1.

Los principales efectos secundarios de los inhibidores de la aromatasa no esteroideos son pérdida de masa ósea y fracturas. El gen CYP19A1 se ha asociado con los procesos de homeostasis ósea en mujeres postmenopaúsicas. Estudios recientes han puesto de manifiesto la presencia de polimorfismos en el gen CYP19A1 asociados a la densidad mineral ósea en 286 mujeres postmenopaúsicas: un polimorfismo en la región 3' de este gen, consistente en una sustitución de una Citosina por una Timina en el nucleótido 1.531 (1531 C>T), se asoció con osteoporosis en mujeres de edad superior a 60 años (Riancho *et al.*, 2005). Otros seis polimorfismos del mismo gen CYP19A1 mostraron asociaciones similares. Sin embargo, todos ellos presentan un fuerte desequilibrio de ligamiento, lo que dificulta discernir cuál es el polimorfismo funcional. Una de las tareas pendientes es llevar a cabo un análisis genético de los polimorfismos del gen CYP19A1 en pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasa para aclarar cuál es exactamente su relación con la pérdida de masa ósea, y poder así personalizar el tratamiento farmacológico a dichas pacientes.



La importancia de los avances en la mamografía digital y las técnicas informáticas aplicadas en el diagnóstico por imagen del cáncer de mama (microcalcificaciones de sospecha radiológica).

4. Taxanos

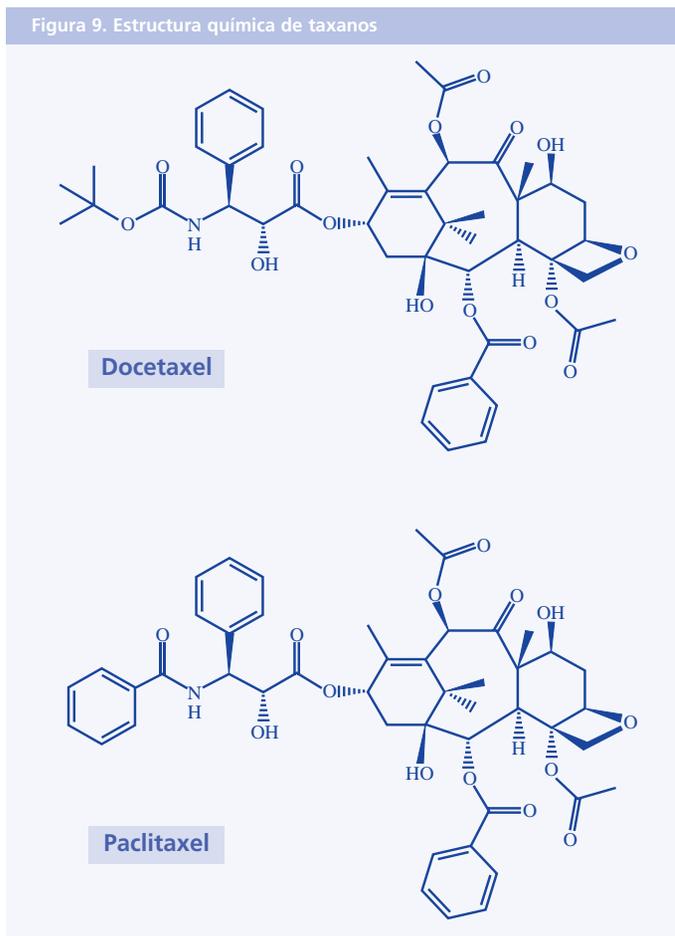
Durante décadas las combinaciones tipo CMF (ciclofosfamida-metotrexato-fluorouracilo) han sido la base del tratamiento del cáncer de mama metastático. La inclusión de las antraciclinas y, en la actualidad, de los taxanos ha desplazado a CMF en la primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastático (Nabholtz y Gligorov, 2005). Tanto paclitaxel como docetaxel actúan en los microtúbulos del huso mitótico, favoreciendo su polimerización, pero estabilizándola e impidiendo su despolimerización, lo que conduce a la muerte celular. Existe una enorme variabilidad en cuanto a la respuesta metabólica y toxicológica en diferentes pacientes tratadas con paclitaxel (Somlo *et al.*, 2001). Por otro lado, docetaxel ha conseguido respuestas superiores al anterior, en pacientes que previamente habían sido expuestas a antraciclinas (Nabholtz y Gligorov, 2005). Parece que ambos fármacos presentan mecanismos farmacológicos distintos, presentando perfiles toxicológicos que difieren significativamente (Vasey *et al.*, 2004). Los genes relacionados con el transporte de los taxanos (ABCB1, por ejemplo), su metabolismo (CYP450) y su diana de acción (TUBB, gen de la beta-tubulina) juegan un papel importantísimo en la eficacia del tratamiento con estos fármacos. Sin embargo, hasta el momento actual, los estudios llevados a cabo sobre la farmacogenética de los taxanos no son del todo consistentes lo cual dificulta definir correctamente las pautas en el tratamiento con estas drogas en pacientes con cáncer de mama.

En los últimos años ha cobrado un enorme interés el uso de paclitaxel con anticuerpos monoclonales como trastuzumab. La sobreexpresión del gen Her-2neu presente en un 20%-30% de los casos de cáncer de mama constituye un factor pronóstico desfavorable pero también una diana terapéutica en tumores que amplifican la proteína codificada por el gen. Las pacientes tratadas con trastuzumab han presentado más respuestas, más duración de las respuestas, mejor tiempo hasta la progresión y mejor calidad de vida, pero a expensas de un aumento de la cardiotoxicidad, hecho que ha sido contrarrestado con el uso combinado de taxanos (Rodríguez, 2005).

“Los taxanos provocan la paralización de la división celular”

Taxanos

Figura 9. Estructura química de taxanos



4.1. Transporte de taxanos

ABCB1 (MDR1 o P-gp) es responsable de la resistencia de muchos fármacos debido a la formación del transportador glicoproteína-P, que se expresa en mucho tipos celulares incluido el hígado e intestino (Sparreboom *et al.*, 2003). Se han descrito tres polimorfismos, de tipo SNP, en ABCB1 que han sido extensamente estudiados: 3435 C>T, 1236 C>T, 2677 G>T/A

Taxanos

(Kim *et al.*, 2001). Aunque muchos polimorfismos han sido ampliamente analizados en diferentes tratamientos contra el cáncer, incluido taxanos, muchos de ellos no han demostrado asociación con docetaxel o paclitaxel. Sin embargo, estudios en pacientes japonesas mostraron una asociación significativa entre la presencia del polimorfismo 3435 C>T del gen ABCB1 y el metabolismo de paclitaxel (Nakajima *et al.*, 2005). Del mismo modo, un estudio llevado a cabo en 97 pacientes con tumores sólidos que recibían docetaxel, mostró una asociación significativa entre la presencia de homocigotos para la mutación 1236 C>T del gen ABCB1 con una reducción de los niveles de aclaramiento de este fármaco (Bosch *et al.*, 2006). La inconsistencia de estos datos, pone de manifiesto la necesidad de profundizar en el estudio de los polimorfismos del gen ABCB1 y su relación con diferentes aspectos clínicos en la terapia oncológica.

4.2. Metabolismo de taxanos

La oxidación de este grupo de compuestos ocurre vía el citocromo P450. Otros citocromos implicados en el metabolismo son CYP2C8, CYP3A4 y CYP3A5 siendo estos dos últimos responsables de la formación de hidroxidocetaxel que es el principal metabolito del docetaxel (Vaclavikova *et al.*, 2004; Cresteil *et al.*, 2002). Diferentes variantes genéticas han sido identificadas en el citocromo CYP2C8. Algunos estudios han demostrado asociación entre el alelo 3 de dicho gen (CYP2C8*3) y un metabolismo más lento del paclitaxel (Bahadur *et al.*, 2002) mientras que en otros no se ha visto ninguna asociación, no sólo para el alelo CYP2C8*3 sino también para CYP3A4 *1B y CYP3A5 *3C (Marsh *et al.*, 2005).

CYP1B1 es uno de los citocromos más frecuentes en tejido glandular mamario y, a menudo, se encuentra sobre expresado en células tumorales (McFadyen *et al.*, 2001). Rochat *et al.* (2001) han aportado evidencias sobre la posible actuación de los taxanos paclitaxel y docetaxel como inhibidores competitivos de la

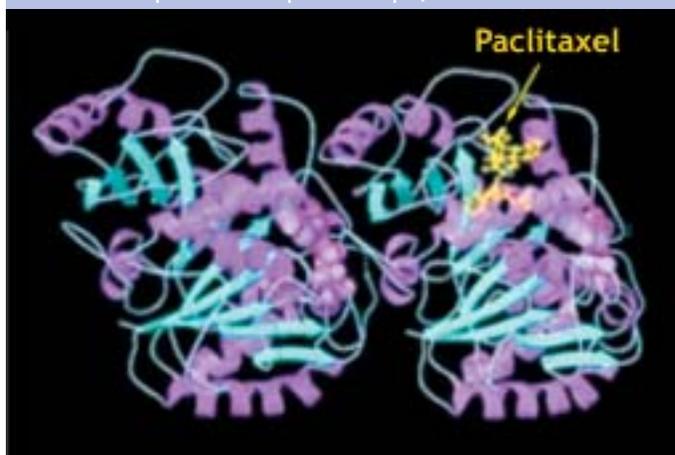
Taxanos

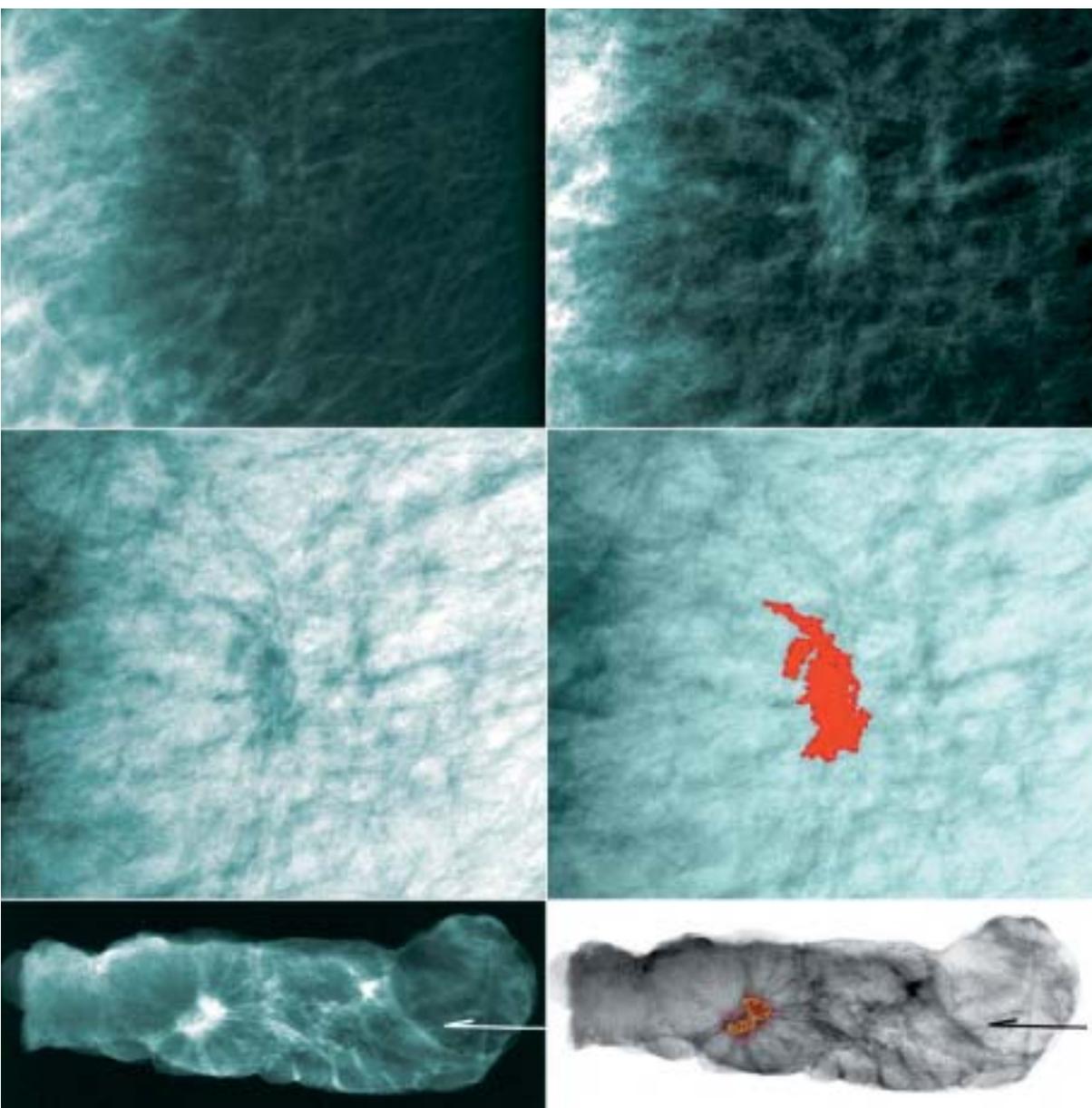
actividad de CYP1B1. Algunos polimorfismos de dicho gen se asocian con una alteración en la hidroxilación de estrógenos, mientras que otros, como CYP1B1*3, se han asociado con una alta supervivencia en enfermas de cáncer tratadas con paclitaxel (Nakajima *et al.*, 2005).

4.3. Dianas de los taxanos

Los microtúbulos del citoesqueleto celular están constituidos por dímeros de tubulinas formados por subunidades de α y β -tubulina. Los taxanos se unen específicamente a la β -tubulina provocando la estabilización de los microtúbulos y paralizando la división celular (Morsman *et al.*, 2000) (figura 10). Diferencias en los niveles de expresión de las diferentes isoformas de β -tubulinas pueden jugar un papel importante en la resistencia a los taxanos. Monzo *et al.* (1999) han descrito una asociación significativa entre mutaciones del gen de la β -tubulina y la respuesta a la terapia con paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón.

Figura 10. Molécula de paclitaxel unida al heterodímero de tubulina (en <http://www.21cepharm.com/px/>)



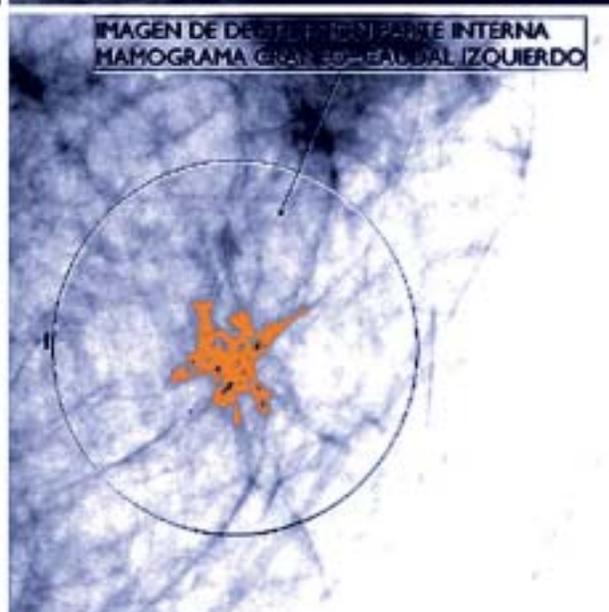
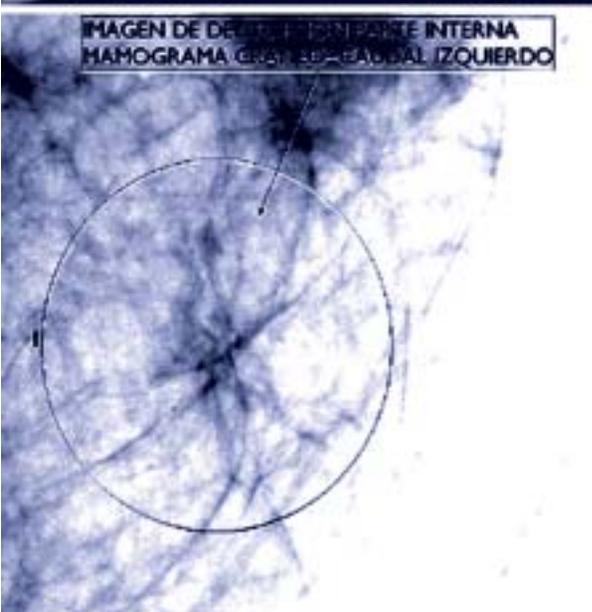
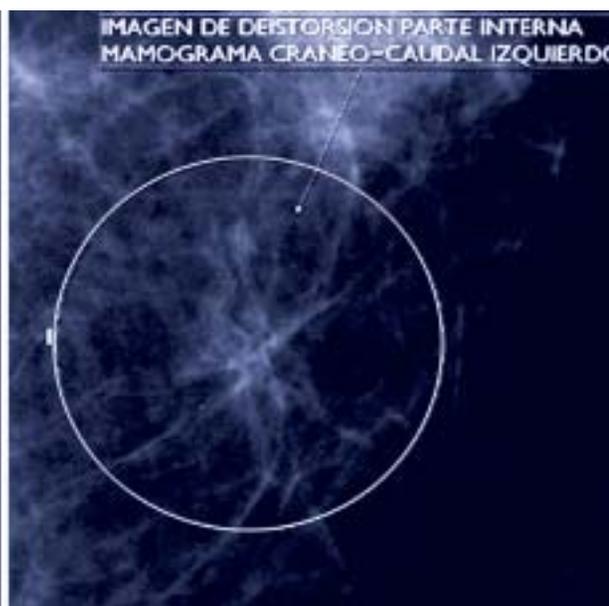


Extirpación mediante Cirugía Robótica Mínimamente Invasiva (CRMI) de lesión no palpable de sospecha radiológica (imagen total no homogénea) para su correcta catalogación.

Raloxifeno

(STAR-study of tamoxifen and raloxifene, [4]). Los primeros resultados de este estudio han puesto de manifiesto que ambos fármacos son igualmente eficaces en la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo. En cuanto a los efectos secundarios raloxifeno ha demostrado tener un riesgo menor de tromboembolismos y cataratas. Sin embargo, el resto de los efectos colaterales analizados no han mostrado diferencias significativas entre ambas drogas, incluido en el cáncer de útero (Vogel *et al.*, 2006). Recientemente (13/09/2007), la FDA americana ha aprobado el uso de raloxifeno en la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de desarrollar dicho cáncer.

A modo de conclusión, y por todo lo expuesto anteriormente, se concluye la enorme importancia del estudio de la farmacogenética específica asociada a cáncer de mama. Los resultados y aportaciones derivados de este área podrán ayudar, en gran medida, a evitar efectos secundarios y mejorar la eficacia del tratamiento, dentro de unos patrones coste/efectividad adecuados para una correcta gestión clínica del paciente.



Pequeña área estelar radiológica que obliga a su verificación histológica al considerarse de riesgo radiológico.

6. Bibliografía

- Akhillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M (1996). Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 278: 441-446.
- Bahadur N, Leathart JB, Mutch E *et al* (2005). CYP2C8 polymorphisms in Caucasians and their relationship with paclitaxel 6 α -hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 64(11): 1579-1589.
- Barton DL, Loprinzi CL, Novotny P, Shanafelt T, Sloan J, Wahner-Roedler D, Rummans TA, Christensen B, Dakhil SR, Martin LS (2003). Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol.* 1(1):47-51.
- Beverage JN, Sissung TM, Sion AM, Danesi R y Figg WD (2007). *J Pharm Sci.* 96.
- Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, Jin Y, Storniolo AM, Nikoloff DM, Wu L, Hillman Grant, Hayes DF, Stearns V, Flockhart DA (2006). Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 80 (1): 61-74.
- Bosch TM, Huitema AD, Doodeman VD *et al* (2006). Pharmacogenetic screening of CYP3A and ABCB1 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel. *Clin. Cancer Res.* 12(19): 5786-5793.
- Carpenter R, Miller WR (2005). Role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Br. J. Cancer* 93(sup 1): S1-S5.
- Clarke R, Liu MC, Bouker KB, Gu Z, Lee RY, Zhu Y *et al* (2003). Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene* 22: 7316-7339.
- Clemons M, Goss P (2001). Mechanisms of disease: estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl. J Med.* 344: 276-285.
- Constanza ME (2004). Epidemiology and risk factors for breast cancer. *UpToDate* 2004 (versión electrónica).

Bibliografía

- Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T *et al.* (2004). Intergroup exemestane study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl. J Med* 350: 1081-1092.
- Cresteil T, Monsarrat B, Dubois J *et al.* (2002). Regioselective metabolism of taxoids by human CYP3A4 and 2C8: structure-activity relationship. *Drug Metabol. Dispos.* 30(4): 438-445.
- Crewe HK, Ellis SW, Lennard MS, Tucker GT (1997). Variable contribution of cytochromes P450 2D6, 2C9 and 3A4 to the 4-hydroxylation of tamoxifen by human liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 53(2): 171-178.
- Cuzick J (2005). Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *J. Clin. Oncol.* 23(8): 1636-1643.
- Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A (2007). Long-term Results of Tamoxifen Prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I Trial, *JNCI* 99 (4): 272-282.
- Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA (2004). Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310(3): 1062-1075.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trial. *Lancet* 365: 1687-1717.
- Evans WE, McLeod HL (2003). Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 348(6): 538-549.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0 IARC Cancer Base n° 5. Lyon: IARC Press 2001. En <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>.

Bibliografía

- Fisher B, Costantino JP, Wickerman DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM *et al.* (1998). Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl. Cancer Insts.* 90: 1371-88.
- Ford D, Easton DF, Peto J (1995). Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am. J Hum. Genet.* 57 (6): 1457-1462.
- Gaedigk A, Gotschall RR, Forbes NS, Simon SD, Kearns GL, Leeder JS. (1999). Optimization of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data. *Pharmacogenetics* 9(6):669-82.
- Gallacchi P, Schoumacher F, Eppenberger-Castori *et al.* (1998). Increased expression of estrogen-receptor exon 5-deletion variant in relapse tissues of human breast cancer. *Int J Cancer* 79 (1): 44-48.
- Goetz MP, Rae JM, Suman VJ *et al.* (2005). Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin. Oncol.* 23 (36): 9312-9318.
- Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ *et al.* (2003). A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl. J Med* 349: 1793-1802.
- Hartmann A, Blaszyk H, Kovach JS, Sommer SS (1997). The molecular epidemiology of p53 gene mutations in human breast cancer. *Trends. Genet.*: 13 (1): 27-33.
- Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho W, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockart DA (2005). CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl. Cancer Inst* 97: 30-39.
- Jirstrom K, Stendahl M, Ryden L *et al.* (2005). Adverse effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer with cyclin D1 gene amplification. *Cancer Res.* 65 (17): 8009-8016.

Bibliografía

- Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M (1993). Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 11825-11829.
- Jordan VC, Collins MM, Rowsby L, Prestwich G (1977). A monohydroxylated metabolite of tamoxifen with potent antioestrogenic activity. *J. Endocrinol.* 75 (2): 305-316.
- Kaiser R, Sezer O, Papies A, Bauer S, Schelenz C, Tremblay PB, Possinger K, Roots I, Brockmoller J (2002). Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin. Oncol.* 20(12): 2805-11.
- Kim RB, Leake BF, Choo EF *et al.* (2001). Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 70(2): 189-199.
- Lien EA, Anker G, Ueland PM (1995). Pharmacokinetics of tamoxifen in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. *J Steroid Biochem. Mol. Biol.* 55(2):229-31.
- Ma CX, Adjei AA, Salavaggione OE *et al.* (2005). Human aromatase: gene resequencing and functional genomics. *Cancer Res.* 65(23): 11071-11082.
- McFadyen MC, Cruickshank ME, Miller ID *et al.* (2001). Cytochrome P450 CYPB1 over-expression in primary and metastatic ovarian cancer. *Br. J Cancer* 85(2): 242-246.
- Marsh S, McLeod HL (2004). Cancer pharmacogenetics. *Br. J Cancer* 90(1): 8-11.
- Marsh S, McLeod HL (2007). Pharmacogenetics and oncology treatment for breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 8 (2): 119-127.
- Marsh S, Somlo G, McLeod HL *et al.* (2005). Pharmacogenetic analysis of paclitaxel in breast cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23: 206.
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigator

Bibliografía

- (2004). Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl. Cancer Inst.*: 96(23): 1751-61.
- Monzo M, Rosell R, Sanchez JJ *et al.* (1999). Paclitaxel resistance in non-small-cell lung cancer associated with β -tubulin gene mutations. *J Clin. Oncol.* 17(6): 1786-1793.
- Morsman JM, McLeod HL (2000). Taxane chemotherapy and new microtubule-interactive agents. *Curr. Opin. Oncol. Endocr. Metab. Investig. Drugs* 2(3): 305-311.
- Nabholtz JM, Gligorov J (2005). The role of taxanes in the treatment of breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 6(7): 1073-1094.
- Nakajima M, Fujiki Y, Kyo S *et al.* (2005). Pharmacokinetics of paclitaxel in ovarian cancer patients and genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP3A4 and MRD1. *J Clin. Pharmacol.* 45(6): 674-682.
- Nishiyama T, Ogura K, Nakano H *et al.* (2002). Reverse geometrical selectivity in glucuronidation and sulfation of cis- and trans-4-hydroxytamoxifen by human liver UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases. *Biochem. Pharmacol.* 63 (6): 2084-2092.
- Ohnishi T, Ogawa Y, Saibara T *et al.* (2005). CYP17 polymorphism as a risk factor of tamoxifen-induced hepatic steatosis in breast cancer patients. *Oncol. Rep.* 13 (3): 485-489.
- Osborne CK (1998). Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl. J Med.* 339(22): 1609-1618.
- Ozawa S, Soyama A, Saeki M, Fukushima-Uesaka H, Itoda M, Koyano S, Sai K, Ohno Y, Saito Y, Sawada J (2004). Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3As and MDR1 / ABCB1. *Drug Metab. Pharmacokin.* 19 (29): 83-95.
- Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M (2007). Twenty year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *JNCI* 99 (4): 283-290.

Bibliografía

- Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C *et al.* (2005). Aromatase gene and osteoporosis: relationship of ten polymorphic loci with bone mineral density. *Bone* 36(5): 917-925.
- Risch N, Merikangas A (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273: 1516-1517.
- Rochat B, Morsman JM, Murray GI, Figg WD, McLeod HL (2001). Human CYPB1 and anticancer agent metabolism: mechanism for tumor-specific drug inactivation? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 296(2): 537-541.
- Rodríguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M (2006). Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 25: 1679-1691.
- Somlo G, Doroshow JH, Synold T *et al.* (2001). High-dose paclitaxel in combination with doxorubicin, cyclophosphamide and peripheral blood progenitor cell rescue in patients with high-risk primary and responding metastatic breast carcinoma: toxicity profile, relationship to paclitaxel pharmacokinetics and short-term outcome. *Br. J Cancer* 84(12): 1591-1598.
- Sparreboom A, Danesi R, Ando Y, Chan J, Figg WD (2003). Pharmacogenomics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy. *Drug Resist. Updat.* 6(2): 71-84.
- Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M *et al.* (1997). The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 336 (220): 1401-1408.
- Thomas HV, Reeves GK, Key TJ (1997). Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 8 (6): 922-928.
- Tucker AN, Tkaczuk KA, Lewis LM *et al.* (2005). Polymorphisms in cytochrome P4503A5 (CYP3A5) may be associated with race and tumor characteristics, but not metabolism and side effects of tamoxifen in breast cancer patients. *Cancer Lett.* 217(1): 61-72.
- Vaclavikova R, Soucek P, Svobodova L *et al.* (2004). Different *in vitro* metabolism of paclitaxel and docetaxel in humans, rats, pigs and minipigs. *Drug Metab. Dispos.* 32(6): 666-674.

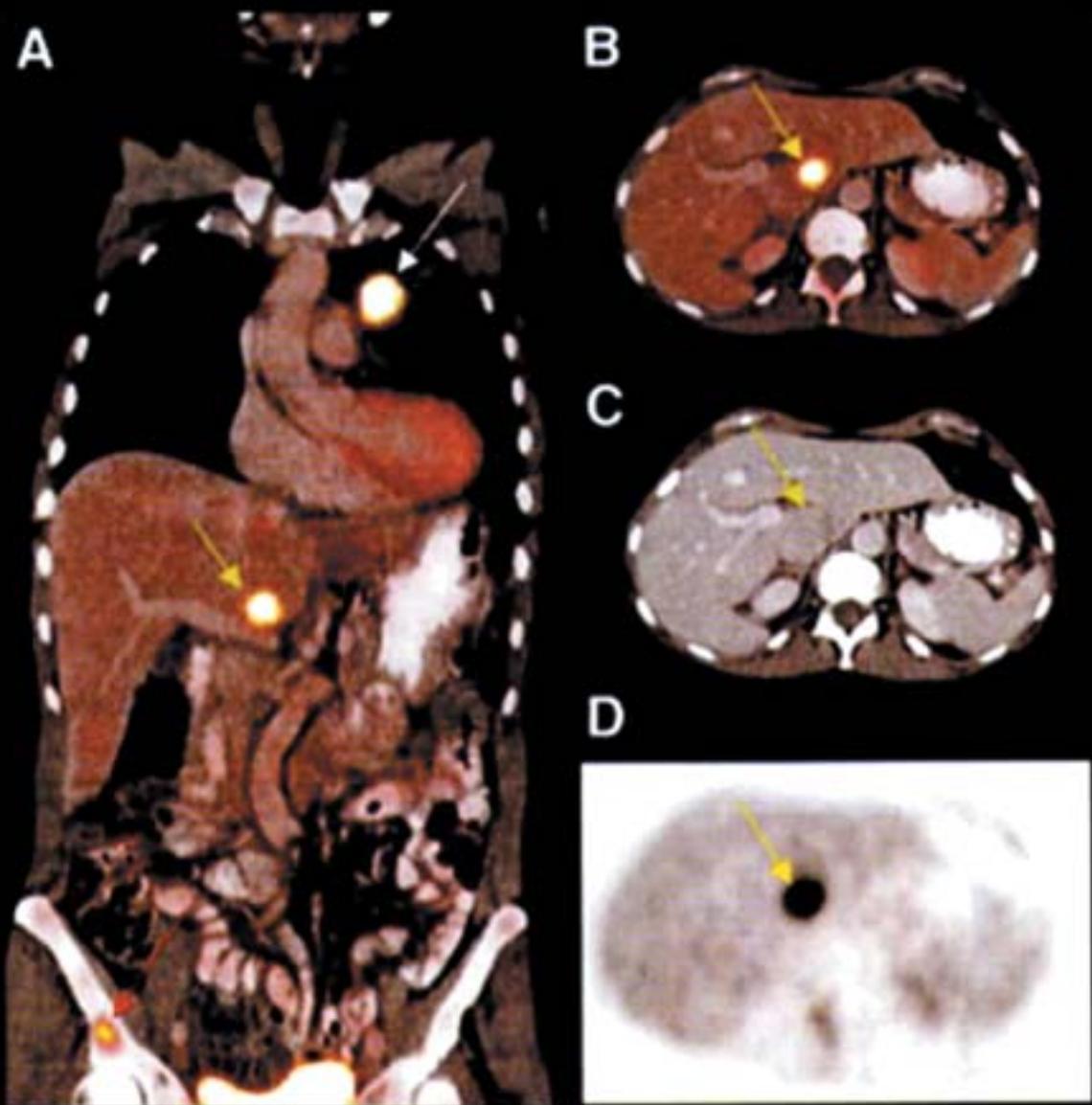
Bibliografía

- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A (2004). Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl. Cancer Inst.* 96(22): 1682-1691.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Wade JL, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman y col (2006). Effects of tamoxifen vs raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes.: The NSABP Study of tamoxifen and raloxifen (STAR) P-2 trial. *JAMA* 21, 295: 2727-2743.
- Watters JW, McLeod HL (2002). Recent advances in the pharmacogenetics of cancer chemotherapy. *Curr. Opin. Mol. Ther* 4(6): 565-571.
- Wegman P, Vainikka L, Stal O *et al.* (2005). Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 7 (3): R284-R290.
- Zhao Z, Boerwinkle E (2002). Neighboring-nucleotide effects on single nucleotide polymorphisms: a study of 2.6 million polymorphisms across the human genome. *Genome Res.* 12: 1679-1686.

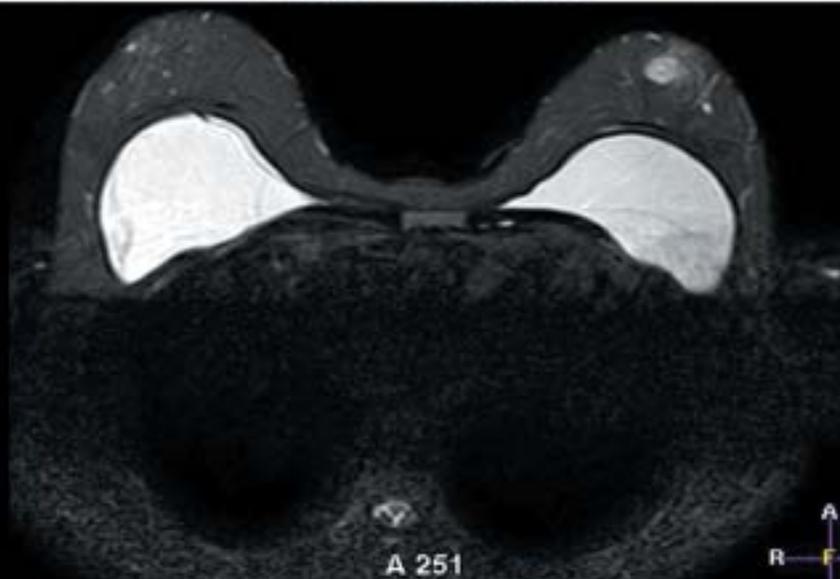
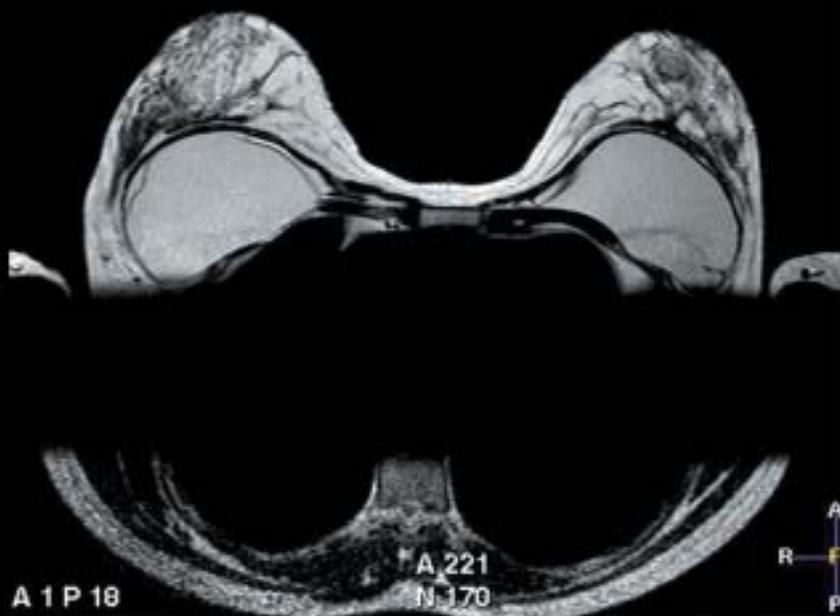
Bibliografía consultada en internet

- [1] www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp, American Cancer Society: Statistics for 2006.
- [2] www.roche-diagnostics.es
- [3] www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm
- [4] www.cancer.gov/star

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los doctores Francisco Rabadán y Luis Robles por su cortesía en la cesión de las imágenes comentadas sobre patología de la mama.



Lesiones metastásicas por cáncer de mama diagnosticadas a través de PET-TAC.



Estudio de Resonancia Magnética de Mama en el que se visualizan PROTESIS con nódulo retroareolar izquierdo.



José Abascal 40 · 6ª planta
Teléfono 914 474 621
cpmama@terra.es