

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA SUBGRUPO TRIPLE NEGATIVO

Ernesto Korbenfeld

RESUMEN

El subgrupo triple negativo de cáncer de mama se define por no expresar el receptor de estrógeno, el receptor de progestágeno, ni el ERB2, por técnicas de inmunohistoquímica. La mayoría, entre el 70-90%, pertenecen al subgrupo *basal-like* de la nueva clasificación molecular basada en la tecnología de *microarrays*.

Desde el punto de vista molecular se caracterizan por frecuentes mutaciones de la p53, la sobreexpresión del EGFr y la disfunción del BRCA1.

Se caracterizan por presentar un curso clínico agresivo, con una mayor tasa de recurrencias viscerales en SNC y menor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Las terapias sistémicas están limitadas a los agentes quimioterápicos, dado que no responden a la terapia hormonal ni a los inhibidores del HER-2. Se logran altas tasas de respuestas completas patológicas en neoadyuvancia, y las sales de platino son drogas útiles.

Nuevos fármacos como los inhibidores de la PARP 1 y agentes antiangiogénicos como el bevacizumab, son herramientas promisorias para el tratamiento futuro en este agresivo subtipo tumoral de cáncer de mama.

Palabras clave

Cáncer de mama. Triple negativo. *Basal-like*. Terapias biológicas.

SUMMARY

The definition of "triple negative" breast cancer subgroup is due are ER -, PR - and ERB-2 - by immunohistochemistry. Mostly triple negative tumors but not all (between 70-90%), belong to basal-like subgroup according to cDNA microarrays breast cancer molecular classification.

Frequently, the triple negative breast tumor have dysfunctional BRCA 1 pathway, p53 protein mutations and EGFr/HER-1 overexpressed.

Triple negative cancer is associated with an aggressive clinical history, development of locoregional and distant metastasis (particularly in the first 5 years), shorter disease free survival and overall survival. They have increased propensity for visceral and brain metastases.

The triple negative tumor cannot be managed effectively with existing targeted treatments (antiHER2 agents and hormonal treatments). They only should be treated with chemotherapy drugs. They have better response to chemotherapy and

higher pathologic complete response in neoadjuvant trials. They are sensitive to platinum drugs.

New target drugs as PARP 1 inhibitors and antiangiogenic drugs (bevacizumab) are promising therapies for the managed to this aggressive subtype breast cancer.

Key words

Breast cancer. Triple negative. Basal-like. Biological target therapies.

A través de la utilización de la tecnología de *microarrays* o microchips, se han identificado diferentes subgrupos en cáncer de mama con diferentes características biológicas, clínicas y terapéuticas. Se reconocen al menos cinco subgrupos denominados luminal A y luminal B (representan aproximadamente dos tercios de las pacientes y expresan el receptor de estrógeno y genes relacionados) y los subgrupos *basal-like*, *ERB-2 +* y *breast-like* (constituyen el tercio restante y no expresan el receptor de estrógeno).¹

El subgrupo triple negativo se define por no expresar el receptor de estrógeno, el receptor de progestágeno, ni el *ERB-2*, por técnicas de inmunohistoquímica.

La amplia mayoría de las pacientes "triple negativas", entre el 70-90%, pertenecerían al subgrupo *basal-like*, si se realizase la determinación por *microarrays*. Sin embargo, la posibilidad de utilizar dicha tecnología en la práctica clínica diaria, está lejos de poder llevarse a cabo. Por dicho motivo, la aproximación a la definición del subgrupo *basal-like* se puede realizar utilizando diferentes marcaciones de inmunohistoquímica. La definición de mayor consenso es la expresada por Nielsen y cols.² El grupo *basal-like* debe marcar positivamente citoqueratinas de alto peso molecular 5/6 y/o EGFr (receptor de factor de crecimiento epidérmico) junto con el receptor de estrógeno, progestágeno y *ERB2* negativos (Figura 1). Es importante remarcar que el grupo triple negativo es heterogéneo en sí mismo. A su vez, no todo tumor *basal-like* es "triple negativo", aproximadamente lo es el 80%.

Desde el punto de vista molecular, este sub-

grupo de tumores de mama se caracterizan por expresar genes relacionados con rápida proliferación y genes característicos de las células mioepiteliales basales (citoqueratinas de alto peso molecular CK 5/6, CK14, CK17, P-cadherina, laminina, β 4 integrina). El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) y el oncogén *c-kit*, también están frecuentemente sobreexpresados. Contrariamente, existe baja expresión génica de los genes relacionados con los receptores hormonales y *ERB-2*. También son frecuentes las mutaciones en la proteína supresora de tumores p53, en el *BRCA 1*, encargada de la reparación del DNA y evidencias claras de inestabilidad genética, con mayor ganancias y pérdidas de DNA que cualquier otro subgrupo de cáncer de mama.

La mayoría de las pacientes con tumores triple negativo son carcinomas ductales de alto grado histológico 2 ó 3, con gran pleomorfismo nuclear, alto índice mitótico y elevada relación núcleo-citoplasmática. Otros subtipos histológicos como carcinomas medulares, epidermoides o apocrinos, también pueden presentarse.

El subgrupo triple negativo representa aproximadamente el 10-15% de todos los cánceres de mama, pero predomina en las jóvenes, en las afroamericanas y en el 80% de las pacientes portadoras de mutaciones en la línea germinal del *BRCA 1*. Es el subgrupo con menor supervivencia libre de enfermedad y menor supervivencia global, aproximadamente 50% de supervivencia versus 90% de los grupos luminales.³

Comparado con los subgrupos luminales (que expresan receptores hormonales), existe mayor tasa de recaída con metástasis viscerales

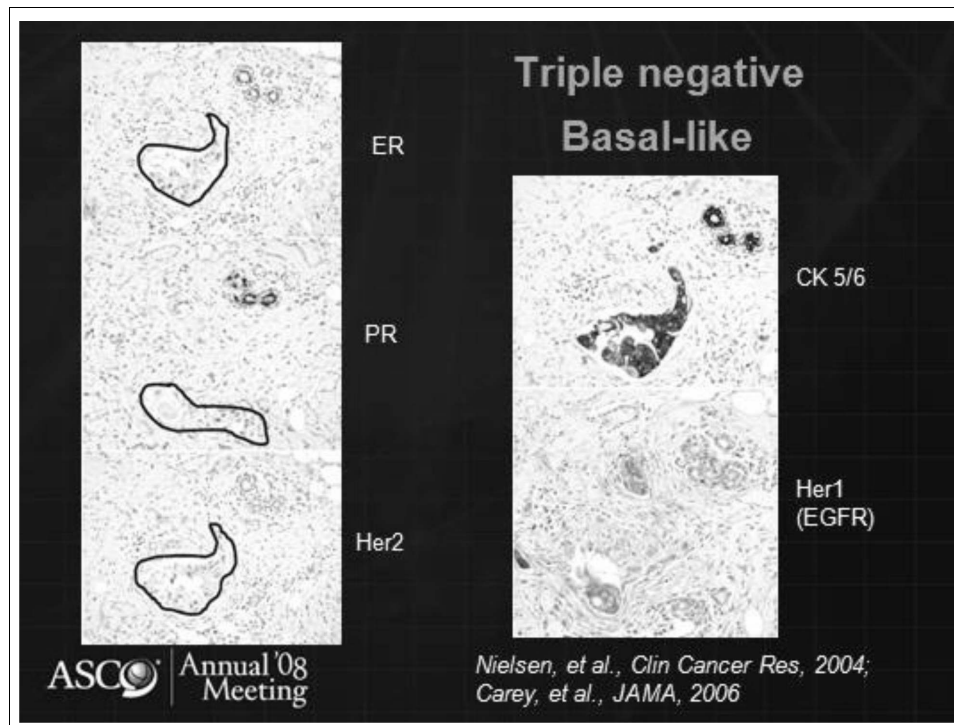


Figura 1. Diferenciación entre tumores triple negativo y *basal-like*.

y en el sistema nervioso central (SNC), en detrimento de recurrencias con metástasis óseas y de partes blandas (cutáneo y ganglionar).

También a diferencia con los subgrupos luminales, el mayor porcentaje de recaídas ocurre temprano en el seguimiento de las pacientes, a los 2-3 años de la cirugía.

En un estudio canadiense de Dent y cols. cuyos objetivos fueron comparar la historia natural y las características clínicas de las pacientes con tumores triple negativo (TN) *versus* tumores no triple negativo (noTN), se revisaron las historias clínicas de 1.601 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama entre 1987 y 1997. El seguimiento medio fue de 8,1 años. Se identificaron 180 pacientes TN (11,2%) y 1.421 pacientes noTN (88,9%). Las pacientes TN en promedio se diagnosticaron a una edad más precoz (53 años vs. 58 años; $p < 0,0001$); con mayor incidencia de grado histológico 3 (66% vs. 28%; $p < 0,0001$); con mayor tamaño tumoral en pro-

medio ($T < 2$ cm 36% vs. 62%; $p < 0,0001$) y con mayor grado de compromiso axilar (55% vs. 45%; $p < 0,02$) que las pacientes con tumores noTN. Si bien la tasa de recurrencia local entre ambos grupos fue similar 12% ($p = 0,77$), en el grupo TN la tasa de recurrencia a distancia fue 2,6 veces superior (95% IC: 2,0-3,5; $p < 0,0001$) y el tiempo medio a la recurrencia claramente menor (2,6 años vs. 5,0 años; $p < 0,0001$).

La tasa de recurrencia, más allá de los 4-5 años de seguimiento, decrece notablemente y es similar al grupo noTN (tasa de recurrencia constante a lo largo del tiempo) (Figura 2). En lo que respecta a la sobrevida, la mortalidad es también claramente superior en el grupo TN [hazard ratio (HR) 3,2; 95% IC: 2,3-4,5; $p < 0,001$] y el tiempo medio desde la recurrencia hasta la muerte fue de sólo 9 meses en el grupo TN y de 20 meses en el grupo noTN ($p = 0,02$).⁴

Similar a lo que sucede con el grupo HER-2 +, también en el grupo TN es mayor la recidi-

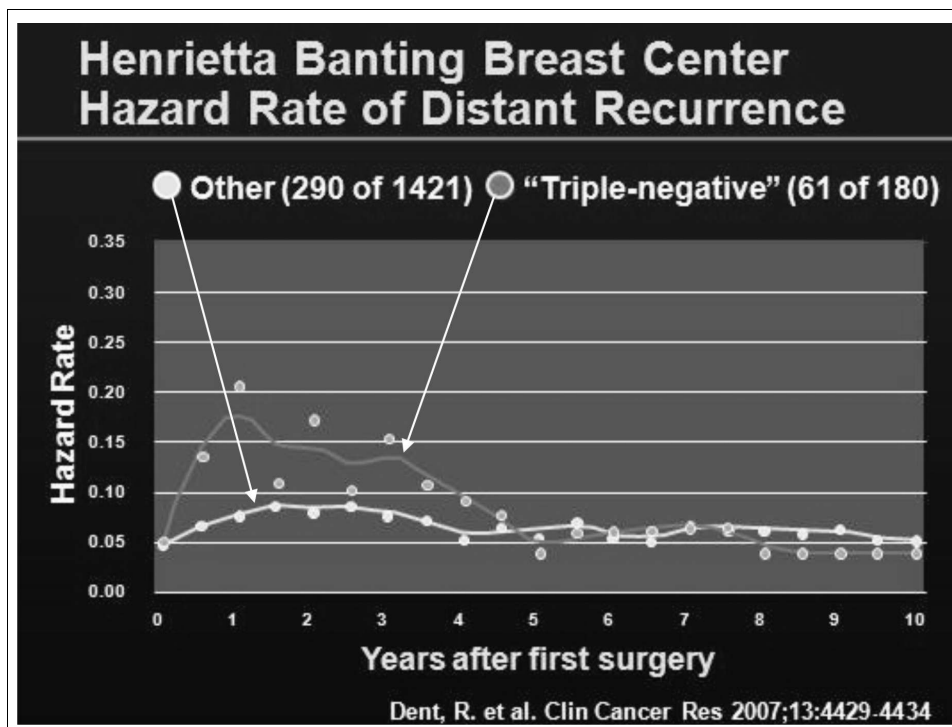


Figura 2. Patrones de recurrencia a distancia entre tumores TN y noTN.

va en el sistema nervioso central. En un estudio, Heinz F y cols. identificó al subgrupo TN como el factor de pronóstico de mayor riesgo para presentar metástasis en el SNC, según el análisis multivariable (HR 4,2; 95% IC: 2,3-7,6) seguido del subgrupo HER-2 + (HR 3,4; 95% IC: 3,1-10,9); compromiso axilar (HR 2,4; 95% IC: 1,1-5,1) y la edad menor de 50 años (HR 2; 1,2-3,5). También el tiempo medio al diagnóstico de las metástasis cerebrales fue menor en el grupo TN versus el grupo noTN (22 vs.63 meses; $p < 0,0001$). Hines y cols. publicaron en el Annals of Oncology en 2008, otro estudio que evaluó las características de las metástasis en SNC de pacientes con tumores TN, con similares conclusiones al estudio de Heinz F y cols. Sin embargo, el tiempo medio a la muerte desde la recaída en SNC fue de 7 meses, tanto en el grupo TN como en el grupo noTN.⁵

Las opciones de tratamiento sistémico en el grupo TN están limitadas a la quimioterapia

debido a que las terapias hormonales y anti-HER-2 + no tienen utilidad demostrada. Nuevos agentes biológicos se encuentran en activa investigación clínica, particularmente en este subgrupo.

La mayor quimiosensibilidad del grupo TN está demostrada en estudios de neoadyuvancia. Liedtke y cols. del M. D. Anderson, reportaron 1.118 pacientes con tumores de mama estadio I a III, tratadas con quimioterapia neoadyuvante, de las cuales 255 pacientes (23%) eran TN. La tasa de respuestas completas patológicas (RCp) del grupo TN fue el doble en los noTN (22% vs. 11%; $p = 0,034$). A pesar de la mayor tasa de RCp, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, fue menor en el grupo TN. Este fenómeno paradójico se explica por la rápida recaída y pobre supervivencia, en la mayoría de las pacientes que no alcanzan una RCp en el subgrupo TN (Figura 3).⁶ Otros estudios de neoadyuvancia también confirman la mayor quimio-

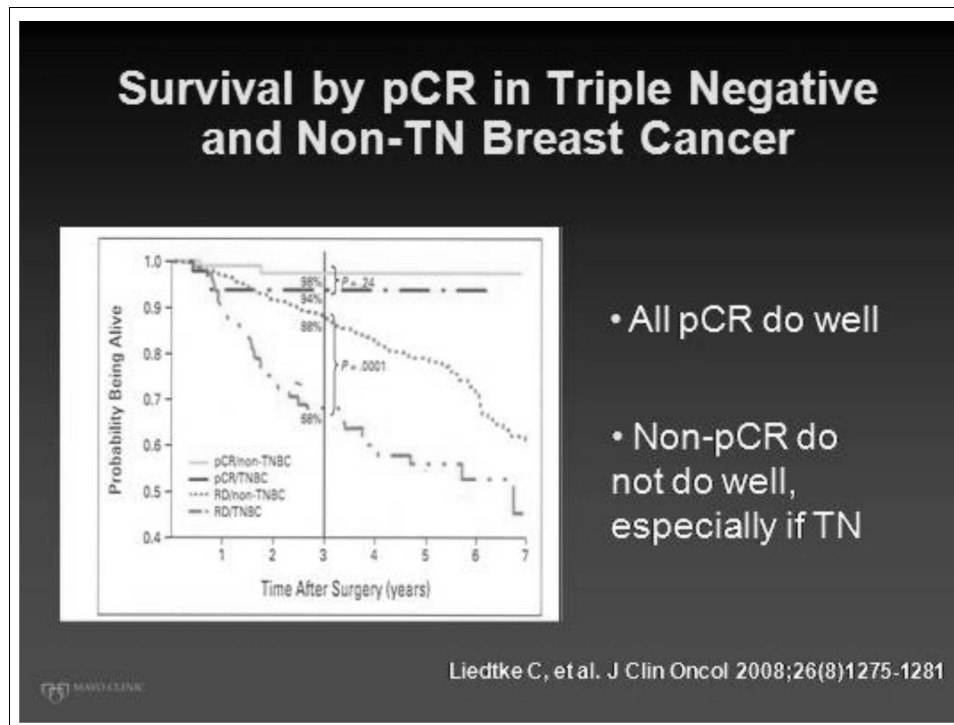


Figura 3. Pobre pronóstico en pacientes TN que no alcanzan RCp.

sensibilidad en las pacientes con tumores TN, especialmente en los tumores triple negativo *basal-like*.^{7,8}

Las antraciclinas demostraron mayor beneficio por sobre el esquema CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo) en tratamiento adyuvante, y especialmente en las pacientes con tumores de los grupos TN y ERB-2 + .⁹ Por otra parte De Laurentis y cols. publicaron un meta-análisis reafirmando el beneficio de los taxanos en el tratamiento adyuvante y en el subgrupo TN.¹⁰

Otra droga recientemente aprobada para el tratamiento del cáncer de mama avanzado progresado a antraciclinas y taxanos es la ixabepilona, inhibidora de la polimerización de los microtúbulos. Esta droga es particularmente útil en pacientes con tumores TN, tanto en neoadyuvancia (RCp: 26% en TN *versus* 15% en noTN; $p < 0,001$) como en enfermedad avanzada, asociada a capecitabine (sobrevida libre de progre-

sión de 4,1 meses con ixabepilona más capecitabine *versus* 2,1 meses con capecitabine; HR 0,68; 95% IC: 0,50-0,93).¹¹

Como se comentó previamente, los tumores TN frecuentemente presentan disfuncionalidad del gen supresor de tumores BRCA 1, a través de la mutación del gen o por inactivación de la transcripción de su respectivo ARNm. Dado que la función del BRCA 1 es la de reparar el DNA cuando ocurre algún daño génico, la pérdida de función del BRCA 1 permite que las células tumorales sean más sensibles a drogas quimioterápicas cuyo mecanismo de acción sea dañar el DNA, como los agentes alquilantes y las sales de platino. Si bien existen estudios clínicos donde está probada la eficacia del platino en tumores TN, aún no se presentaron ensayos clínicos fase III que demuestren que el platino sea más eficaz que otras drogas quimioterápicas igualmente útiles, como las antraciclinas y los taxanos.¹² Existen estudios clínicos en marcha para

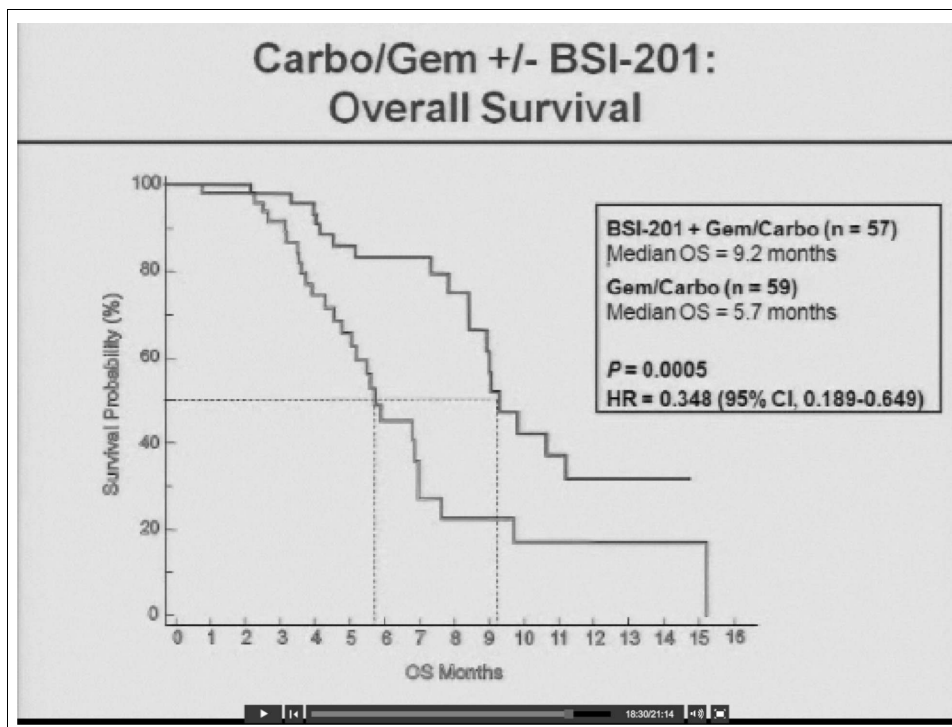


Figura 4. Ventaja en sobrevida asociando carboplatino más gemcitabina con el inhibidor de la PARP 1.

evaluar la eficacia del platino asociado al agente antiangiogénico bevacizumab o a los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP 1).

La enzima PARP 1 es una enzima clave en la reparación de la ruptura del DNA de hebra única. En estudios in vitro, las células tumorales deficientes de BRCA 1 a las que se trataban con inhibidores de la enzima PARP 1, sobrellevaban marcada inestabilidad genética y apoptosis, debido a que los dos sistemas de reparación del DNA estaban inactivados.

Recientemente, en el congreso americano de oncología clínica (ASCO 2009), se presentaron dos ensayos clínicos fase II *randomizados* con inhibidores de la PARP 1.

La población eran pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo progresadas a una media de tres líneas de quimioterapia, y la mayoría con deficiencia del BRCA 1 o BRCA 2. En uno de ellos, el olaparib, el inhibidor de la

PARP 1, se administró por vía oral en 100 mg o 400 mg. Tanto en respuestas objetivas (41% vs. 22%) como en sobrevida libre de progresión (5,7 vs. 3,8 meses) favorecieron a la rama con 400 mg de olaparib.¹³

El otro estudio presentado por O'Shaughnessy comparó carboplatino más gemcitabina con o sin BSI-201, el inhibidor de la PARP 1 en 112 pacientes. La rama experimental de quimioterapia con BSI-201 demostró una mayor sobrevida libre de progresión (6,6 vs. 3,3 meses; HR 0,342; 95% IC: 0,20-0,584; $p < 0,0001$) y una mayor sobrevida global (9,2 vs. 5,7 meses; HR 0,348; 95% IC: 0,189-0,649). Es de destacar la mínima toxicidad reportada con este tipo de fármacos. Estudios fase III, tanto en enfermedad avanzada como en tratamiento adyuvante, están en marcha.

Los agentes antiangiogénicos son una estrategia terapéutica de demostrada eficacia clíni-

ca en diversos tumores sólidos. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el más potente factor proangiogénico reconocido. Recientemente ha sido aprobado para el cáncer de mama avanzado asociado a taxanos (paclitaxel o docetaxel). En el estudio pivotal E2100 que permitió la aprobación de bevacizumab más paclitaxel semanal, el subgrupo triple negativo presentó una prolongación en la supervivencia libre de progresión mayor del 50% (HR 0,51; 95% IC: 0,43-0,62) en la rama de bevacizumab más paclitaxel versus el brazo control de paclitaxel monodroga.¹⁴ El estudio de la utilidad del bevacizumab más quimioterapia en tratamiento adyuvante y en pacientes con tumor TN, está siendo realizado en el estudio Beatrice, cuyo objetivo es reclutar 2.500 pacientes.

El sunitinib, otro agente antiangiogénico, inhibidor del receptor del VEGF, actualmente se utiliza en la práctica clínica en carcinoma renal y tumores GIST (tumores del estroma gastrointestinal). La investigación clínica en carcinoma de mama avanzado y particularmente en tumores triple negativos tiene resultados promisorios en ensayos clínicos fase II.¹⁵ Se esperan los resultados definitivos de eficacia en los estudios fase III en marcha.

Una de las características moleculares de este subgrupo es la frecuente sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr o HER-1). Dado este conocimiento, se encuentra en investigación clínica la utilidad del anticuerpo monoclonal cetuximab, bloqueador del EGFr. En dos estudios fase II, la asociación de cetuximab más carboplatino, logró mejores tasas de respuestas objetivas que en las ramas de quimioterapia o cetuximab por separado.¹⁶

Finalmente, se puede concluir que la convergencia de los conocimientos de la biología molecular y la genética han permitido identificar diferentes subtipos de tumores de mama con características moleculares e historia natural diferente y que, por lo tanto, se deben tratar con te-

rapias sistémicas dirigidas específicamente a cada subtipo particular.

REFERENCIAS

1. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
2. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-5374.
3. Rakha E, Reis-Filho J, Ellis I, et al. Basal-Like Breast Cancer: A Critical Review. *J Clinical Oncol* 2008; 26(15): 2568-2581.
4. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434.
5. Hines SL, Vallow LA, Tan WW, et al. Clinical outcomes after a diagnosis of brain metastases in patients with estrogen- and/or human epidermal growth factor receptor 2-positive versus triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1561-5.
6. Lietke C, Mazouni Ch, Kenneth R. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1275-1281.
7. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329-2334.
8. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685.
9. Azambuja E, Paesmans M, Marc Beauduin N, et al. Long-term benefit of high-dose epirubicin in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: 15-year efficacy results of the Belgian multicentre study. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 720-725.
10. De Laurentis, M, Giuseppe Cancellato G, Diego D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 44-53.
11. Thomas E, Gomez H, Rubi K, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5210-5217.
12. Torrisi R, Balduzzi A, Gizzini R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative)

- breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 63(1): 189.
13. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361:123-134.
 14. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
 15. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1810-1816.
 16. Carey L, Rugo H, Marcom P, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. 2008; 26(15S): 1009.