

Receptor de Andrógenos y Cáncer de Mama Triple Negativo: implicaciones clínicas y correlación con factores pronósticos y predictivos

María Dolores Mansilla, Carla
Pulero,* Lina Marino,* María
Eugenia Azar,* Cristina Noblía,*
Diana Montoya,* Martín Ipiña,*
Eduardo Armanasco,* Gastón
Berman,* Valeria Cáceres,*
Eduardo González**

RESUMEN

Introducción

El Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN) es un grupo heterogéneo, de dispar evolución y sin terapia blanco específica.

En la actualidad, se postula al Receptor de Andrógenos (RA) como un promotor biomarcador en CMTN.

Objetivos

En el presente estudio analizamos un grupo de pacientes con CMTN con el fin de definir la prevalencia del Receptor de Andrógenos en nuestra población y correlacionarla con factores pronósticos y predictivos.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo de determinación de Receptor de Andrógenos por inmunohistoquímica sobre los tacos histológicos de pacien-

* Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

Trabajo realizado con el apoyo de Beca de
Investigación 2015 del Instituto
Nacional del Cáncer

Correo electrónico de contacto:
mansillamdolores@hotmail.com

tes con diagnóstico de CMTN. Se correlacionó su expresión con las características clinicopatológicas y el impacto en la sobrevida.

Resultados

Se analizaron 179 pacientes con CMTN, diagnosticadas desde el 1° de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014.

El 34,02% de los tacos fueron positivos para RA por IHC.

El RA se correlacionó inversamente con Ki 67 y citoqueratinas basales.

No se encontró relación con la sobrevida global ni con la sobrevida libre de enfermedad.

Conclusiones

El rol biológico del Receptor de Andrógenos esta aún en discusión.

El CMTN RA positivo se relaciona con menor proliferación celular y menor presencia de marcadores basales.

El presente trabajo no demostró impacto en la sobrevida global y en la sobrevida libre de enfermedad.

Se deberá seguir estudiando al RA por su gran potencial como blanco terapéutico.

Palabras clave

Receptor de Andrógenos (RA). Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN). Factores pronósticos y predictivos.

SUMMARY

Introduction

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is a heterogeneous group, with aggressive evolution and without a specific therapeutic target.

The Androgen Receptor (AR) is being postulated as a promising biomarker in TNBC.

Objectives

In this study, we analyze a group of patients with TNBC aiming to define the prevalence of the AR in our population, and the correlation of AR ex-

pression with prognostic and predictive factors and its impact on prognosis.

Materials and method

A retrospective study of determination of AR by immunohistochemistry was done in histological samples of the patients with an invasive Triple Negative Breast Cancer diagnosis.

We correlated its expression with clinicopathologic features and clinical outcome.

Results

179 patients with TNBC diagnosed from January 2008 to December 2014, were analyzed.

An 34.02% of the samples were positive for AR.

The AR inversely correlated with Ki 67 and basal cytokeratin.

There wasn't found a correlation with overall survival or disease free survival.

Conclusions

The biological role of the Androgen Receptor is still on discussion.

The positive AR TNBC is linked with less cellular proliferation and less presence of basal markers.

Although its role as a prognostic factor couldn't be revealed by this job, AR receptor must be investigated to determinated their potential role as treatment target.

Key words

Androgen Receptor (AR). Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Prognostic and predictive factors.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN) corresponde a aquellos tumores que no expresan Receptor de Estrógeno (RE), Receptor de Progesterona (RP) ni sobreexpresan Receptor 2 de Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2).

El CMTN representa el 15 al 20% de los cánceres de mama y presenta un interés especial ya que se trata de un grupo heterogéneo, de dispar evolución y sin terapia blanco específica. Usualmente afecta a pacientes jóvenes, son tumores de alto grado, responden a la terapia neoadyuvante, recurren más tempranamente y tienen un mal pronóstico.¹

El fenotipo triple negativo reúne a un grupo de enfermedades con conductas biológicas totalmente diferentes y constituye un desafío debido a su difícil caracterización y tratamiento. Esto justifica el esfuerzo de numerosos grupos de trabajo por intentar definir nuevos subgrupos dentro del Triple Negativo.

En 2011, el Dr. Lehmann y su equipo de trabajo² propusieron, sobre la base de estudios con microarreglos, que el CMTN puede clasificarse en seis diferentes subtipos, los cuales difieren en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia. Uno de los grupos que más ha captado la atención de los investigadores, por sus características particulares y su baja respuesta a neoadyuvancia así como por su potencial terapéutico, es el subgrupo Luminal Receptores de Andrógenos (LAR), que hizo reflatar al Receptor de Andrógenos (RA), ya estudiado en el pasado, como un importante biomarcador tumoral en Cáncer de Mama Triple Negativo.

El receptor hormonal más comúnmente expresado en cáncer de mama es el Receptor de Andrógenos. Este receptor pertenece a la familia de receptores hormonales (junto con el RE y el RP) y está presente aproximadamente en el 90% de los tumores primarios.³

La expresión de RA tiene diferentes implicaciones en la proliferación celular según esté presente el Receptor de Estrógenos o no, y, si bien su rol biológico aún no está totalmente dilucidado, se postula que antagoniza al Receptor de Estrógenos y actúa como antiproliferativo en cáncer con expresión de Receptor de Estrógenos, pero facilita la proliferación celular por vías dependientes de receptores de andrógenos en cánceres de mama que no expresan receptor de estrógeno.⁴

Aproximadamente del 10 al 35% de los CMTN expresan RA. Recientes trabajos publicados sobre RA en CMTN muestran dispares resultados en cuanto a su valor pronóstico y predictivo.⁵⁻⁸

El Dr. Lehmann² muestra mayor recurrencia local en CMTN RA positivos, así como sensibilidad a bicalutamida en estudios *in vitro*. El grupo del

Dr. He, en China,⁵ encuentra al grupo de CMTN RA positivo como más favorable, con mayor sobrevida global. En contraposición, el grupo del Dr. Choi, en Corea, lo postula como un predictor de menor sobrevida en CMTN estadio temprano.⁷ Todos estos trabajos nos muestran que el rol del RA en CMTN merece seguir siendo investigado. Teniendo en cuenta la disponibilidad de los inhibidores de andrógenos y el posible valor pronóstico y predictivo del estado de RA en pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo, resulta crucial la investigación del RA como un objetivo potencial para la terapia y la clarificación de los efectos de la positividad del mismo en el comportamiento del tumor y evolución clínica.

OBJETIVOS

Con el objetivo de determinar la prevalencia de Cáncer de Mama Triple Negativo con Receptor de Andrógenos positivo en nuestra población y valorar su papel como factor pronóstico y predictivo, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de determinación de Receptor de Andrógenos por inmunohistoquímica sobre los tacos histológicos de 179 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor triple negativo del Instituto Oncológico Angel H. Roffo de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de determinación de Receptor de Andrógenos por inmunohistoquímica sobre los tacos histológicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor Triple Negativo, sometidas a biopsia histológica o cirugía en el Instituto Oncológico Ángel H. Roffo desde el 1º de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014, según reportes electrónicos de anatomía patológica.

Criterios de inclusión

- Cáncer de mama invasor con diagnóstico de Triple Negativo desde el 01/01/2008 al 31/12/2014
- Mayor de 18 años
- Historia clínica con datos básicos completos
- Taco histológico disponible para realización de Receptores de Andrógenos.

Los datos clínico-patológicos y de seguimiento se tomaron de las historias clínicas de los pacientes y de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto.

Para la realización de curva de sobrevida general y de sobrevida libre de enfermedad, se excluyeron los pacientes Estadio 4 de inicio y las pacientes con neoadyuvancia.

Estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico

Se repitió la determinación de Receptores de Estrógeno, Progesterona y HER2 según guías ASCO CAP vigentes¹⁰⁻¹¹ en todos los tacos incluidos en el estudio. Todas las determinaciones realizadas (incluyendo Andrógenos) fueron corroboradas por dos profesionales en forma independiente (biólogo molecular y luego patólogo).

Se supervisó el resultado mediante controles internos y/o externos positivos y negativos. Estos controles son de tejido sano, tejido conocido positivo y conocido negativo según corresponda, con el objetivo de aumentar la calidad de la determinación.

1. Receptores de Estrógeno (RE) y Progesterona (RP)

Determinación realizada en forma automatizada con anticuerpo monoclonal de conejo marca Ventana.

Se utiliza guías ASCO/CAP de 2011, tomando como valor de corte el 1% de tinción nuclear para definir la negatividad de RE y RP.

2. HER2

Determinación realizada en forma automatizada con anticuerpo marca Ventana.

Se utiliza las guías ASCO/CAP de 2013 para definir negatividad de HER2. Se reconocieron tres estatus: negativo (0-1+), equívoco o dudoso (2+) y positivo (3+).

Ante un score 2, se realizó una prueba refleja por métodos de hibridación *in situ* (FISH, SISH o CISH) en la misma muestra.

3. Ki 67

Determinación realizada en forma automatizada con anticuerpo monoclonal marca Ventana.

La determinación del índice de proliferación Ki 67 se expresa en porcentaje. El valor de corte aceptado es del 20%, siendo alto si es mayor o igual a 20 y bajo si es menor a 20.

4. Estudios adicionales en Triple Negativo

Se realiza determinación en forma manual de citoqueratinas basales (CK 5/6) con anticuerpo CK5/6 marca Dako.

También se realiza determinación en forma manual de Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) con anticuerpo monoclonal Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (anti-EGFR) clon H11 marca Dako.

5. Receptor de Andrógeno

Determinación realizada de forma manual con anticuerpo monoclonal para Receptor de Andrógenos Cell Marque SP107

Se toman las guías de ASCO/CAP 2011 para RE y RP. Esta misma regla se toma para marcar positividad de Receptor de Andrógenos, considerándose el valor de corte de 1% para definirla.

6. Determinación en neoadyuvancia

La determinación IHQ se realizó en punción previa a neoadyuvancia.

El informe de la respuesta al tratamiento se realiza siguiendo el Score del Centro Oncológico Md Anderson (RCB: "residual cáncer burden").¹²

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo usando el lenguaje estadístico R (*open source*).

La asociación entre la expresión de RA y las características de los pacientes fue evaluada usando el test de homogeneidad de Chi cuadrado de Pearson, el test exacto de Fisher, el test de comparación de proporciones normal, el test de Mann Whitney y el test de la mediana, considerando la verificación de los supuestos de cada test, teniendo en cuenta los tipos de variables involucradas y la potencia de cada una de estas pruebas.

Los intervalos de confianza para el Hazard Ratio fueron construidos usando las estimaciones de los coeficientes y su variabilidad del modelo de regresión de Cox.

El análisis univariado y multivariado se realizó para determinar el efecto de la expresión de RA en la sobrevida general (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) del paciente. Las diferencias de sobrevida entre los dos grupos fue determinada aplicando el log-rank test.

RESULTADOS

Del total de cánceres de mama invasivos diagnosticados en el Instituto desde el 1° de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014 (2005 casos), se hallaron 249 casos de Cáncer de Mama Triple Negativo, lo que correspondió al 12,5% del total analizado. (Tabla I y Gráfico 1)

Todos los pacientes fueron de sexo femenino; la edad media fue de 53 años, con un rango entre 26 y 87 años.

El 39% de los tumores eran T3 y T4 (de la clasificación TNM) al momento del diagnóstico. El 60% presentaba axila clínicamente negativa. El 9,16% de los pacientes presentaba Estadio 4 de inicio. En cuanto a la histología, el

Tabla I. Total de Cáncer de Mama Triple Negativos (CMTN) y relación con Receptor de Andrógenos (RA)

	Número de casos	%
Total de CM Triple Negativos	249	12,4%
Total CMTN revisados	179	
RA positivo en subgrupo CMTN	61	34,08
RA <0 igual 10	6	9,84
RA >10	55	90,16
RA negativo en subgrupo de CMTN	118	65,92

Gráfico 1. Prevalencia de Receptor de Andrógenos en Cáncer de Mama Triple Negativo

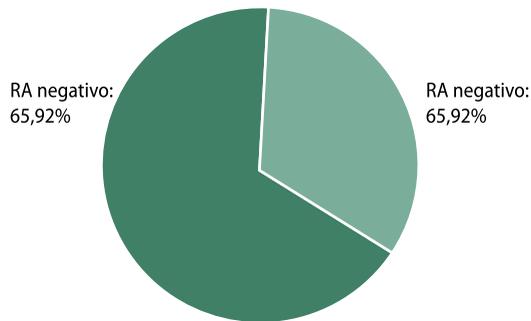


Tabla II. Datos clínicos de las pacientes analizadas

	CMTN		RA+		RA-		Valor de p
	n:	%	n:	%	n:	%	
Edad	n: 165		n: 57		n: 108		
Menor o igual a 50	71	43,03	19	33,33	52	48,15	0,121
Mayor a 50 años	94	56,97	38	66,67	56	51,85	
Menopausia	n: 165		n: 57		n: 108		
Premenopáusicas	70	42	20	35,09	50	46,30	0,223
Postmenopáusicas	95	58	37	64,91	58	53,70	
TNM clínico	n: 131		n: 47		n: 84		
Estadio 1	20	15,27	9	19,15	11	13,10	0,190
Estadio 2	52	39,69	18	38,30	34	40,48	
Estadio 3	47	35,88	13	27,66	34	40,48	
Estadio 4	12	9,16	7	14,89	5	5,95	
Tamaño tumoral (pT)	n: 84		n: 29		n: 55		
pT1-2	70	83,33	25	86,21	45	81,82	0,518
PT3-4	14	16,67	4	13,79	10	18,18	
Estado axilar (pN)	n: 84		n: 29		n: 55		
pN0	50	59,52	17	58,62	33	60,00	0,960

77% de los tumores correspondía a Carcinoma Ductal Infiltrante. (Tabla II)

De 130 pacientes, el 55% realizó cirugía conservadora, el 42% mastectomía y el 3% no realizó cirugía por ser Estadio 4 de inicio con rápida progresión.

El 76% de los pacientes recibió adyuvancia con regímenes basados en antraciclinas y taxanos. Se realizó el seguimiento de 104 pacientes con una media de 51 meses (rango entre 10 y 168 meses).

Correlación de Receptor de Andrógenos y características clínico/patológicas

Los tacos histológicos disponibles para la realización de Receptores de Andrógenos fueron 179, de los cuales 61 fueron positivos para este receptor, lo que corresponde al 34,5% de los tacos revisados. De ellos, 6 casos fueron con positividad menor al 10% (9,84% del total de RA positivo). (Tabla I)

Los subgrupos de pacientes con Receptor de Andrógenos positivos eran de mayor edad, con menor compromiso nodal y estadios tempranos respecto del subgrupo de pacientes con Receptores de Andrógenos negativos. (Tabla II)

A nivel histopatológico, la mayoría de los tumores Receptor de Andrógenos positivos eran Carcinomas Ductales. El 27% de los carcinomas con rasgos medulares tenía RA positivo, y los dos casos de Carcinoma Metaplásico y el caso de Adenoide Quístico eran negativos para este receptor. (Tabla III)

Índices de proliferación:

Ki 67

Los tumores RA positivos tuvieron un índice de proliferación menor que el grupo con Receptor de Andrógenos negativo siendo esto estadísticamente significativo (p 0,034).

Tabla III. Datos anatomopatológicos y correlación con Receptor de Andrógenos

Histología	CMTN		RA+		RA-		Valor de p
	n:136	%	n:48	%	n:88	%	
Ductal Infiltrante	105	77,21	33	68,75	72	81,82	No significativo
Otros	31	22,79	15	31,25	16	18,18	
<i>Lobulillar Infiltrante</i>	7	5,15	5	10,42	2	2,27	
<i>Lobulillar Infiltrante Pleomórfico</i>	3	2,21	3	6,25	0	0,00	
<i>Con rasgos medulares</i>	11	8,09	3	6,25	8	9,09	
<i>Apocrino</i>	4	2,94	3	6,25	1	1,14	
<i>Metaplásico</i>	2	1,47	0	0,00	2	2,27	
<i>Adenoide Quístico</i>	1	0,74	0	0,00	1	1,14	
<i>Papilar Infiltrante</i>	3	2,21	1	2,08	2	2,27	
Score de Nottingham	n:103		n:37		n:66		
I	5	4,85	2	5,41	3	4,55	
II	27	26,21	12	32,43	15	22,73	
III	71	68,93	23	62,16	48	72,73	
Grado Histológico	n:101		n:37		n:64		No significativo
I-II	18	17,82	9	24,32	9	14,06	
III	83	82,18	28	75,68	55	85,94	
Ki 67	n:147		n:47		n:100		p 0,034
menor o igual a 20	20	13,61	11	23,40	9	9,00	
mayor a 20	127	86,39	36	76,60	91	91,00	
EGFR y/o Citokeratina 5	n:154		n:55		n:112		p 0,004
positiva	152	98,70	46	83,64	106	94,64	
negativa	15	9,74	9	16,36	6	5,36	
Invasión linfovascular	n:136		n:48		n:88		No significativo
Sí	19	13,97	8	16,67	11	12,50	
No	117	86,03	40	83,33	77	87,50	

Referencias: CMTN: Cáncer de Mama Triple Negativo; RA+: Receptor de Andrógenos positivo; RA-: Receptor de Andrógenos negativo; n: números de analizados.

Citoqueratina 5/EGFR

El subgrupo de Receptor de Andrógenos positivo tuvo una menor presencia de marcadores basales que el subgrupo de Receptor de Andrógenos negativo, siendo esto estadísticamente significativo ($p=0,004$).

Receptor de andrógenos y neoadyuvancia

Se observó menor respuesta patológica completa (RCBo) postneoadyuvancia en Receptor de Andrógenos positivo (7,69%) en comparación con Receptor de Andrógenos negativo (19,23%). Ninguno de estos parámetros logró demostrar significación estadística. (Tabla IV)

Receptor de andrógenos y sobrevida

El análisis univariado mostró que la expresión de andrógenos no tiene una influencia significativa en la sobrevida global ni en la sobrevida libre de enfermedad en el grupo analizado. (Tabla V)

Sobrevida global: Hazard ratio (95% IC) 1.406 (0,7-2,5), $p=0,26$.

Sobrevida libre de enfermedad: Hazard ratio (95% IC) 1.219 (0,67-2,21), $p=0,51$.

La sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad muestran correlación con estado axilar, grado mitótico y tamaño tumoral ($p<0,05$).

Tabla IV. Respuesta a neoadyuvancia y correlación con Receptor de Andrógenos

	CMTN		RA+		RA-		Valor de p
	n:39	%	n:13		n:26	%	
Neoadyuvancia RCB							
RCB 0	6	15,38	1	7,69	5	19,23	0,422
RCB 1	1	2,56	0	0,00	1	3,85	
RCB 2	14	35,90	6	46,15	8	30,77	
RCB 3	18	46,15	6	46,15	12	46,15	
Neoadyuvancia ypN							
pN0	17	43,59	5	38,46	12	46,15	0,723
pN+	22	56,41	8	61,54	14	53,85	

Referencias: RCB: Residual Cancer Burden; ypN: estado axilar postneoadyuvancia; pN0: respuesta completa axilar; pN+: axila positiva; CMTN: Cáncer de Mama Triple Negativo; RA+: Receptor de Andrógenos positivo; RA-: Receptor de Andrógeno negativo.

Tabla V. Datos sobre recurrencia y muerte en pacientes según subgrupo

	CMTN		RA positivo		RA negativo	
Seguimiento	51 (10-168)					
Meses hasta recidiva	24 (0-144)		23	(3-66)	26	(0-144)
Meses hasta fallecimiento	35 (2-216)		27	(2-96)	38	(5-216)
Recurrencia (local y/o a distancia)	n: 105		n: 40	%	n: 65	%
Estadio 4 de inicio	12	11,43	7	17,50	5	7,69
Con recurrencia	48	45,71	18	45,00	30	46,15
Sin recurrencia	45	42,86	15	37,50	30	46,15
Muerte	n: 104		n:40	%	n:64	%
Sí	47	45,19	20	50,00	27	42,19
No	57	54,81	20	50,00	37	57,81
Tiempo hasta recurrencia	n:107	%	n: 40	%	n: 64	%
Estadio 4 de inicio	12		7		5	
Mayor a dos años	57	53,27	21	52,50	36	56,25
Menor a dos años	47	43,93	19	47,50	28	43,75
Tiempo hasta óbito	n:107		n: 40		n: 64	
Mayor a dos años	78	72,90	27	67,50	51	79,69
Menor a dos años	26	24,30	13	32,50	13	20,31

Referencias: CMTN: Cáncer de Mama Triple Negativo; RA+: Receptor de Andrógenos positivo; RA-: Receptor de Andrógeno negativo; n: número analizado.

DISCUSIÓN

El manejo de un paciente con Cáncer de Mama Triple Negativo representa un gran desafío para el equipo médico tratante puesto que es un grupo extremadamente heterogéneo de difícil caracterización y desprovisto de terapias específicas.

Perfeccionar el conocimiento sobre la heterogeneidad biológica del CMTN va a permitir un manejo más efectivo e individualizado de los pacientes. Es así como han surgido nuevas líneas de investigación sobre posibles marcadores biológicos con un papel ya sea pronóstico o predictivo a terapias específicas, intentando desfragmentar este complejo subtipo de cáncer de mama.

Actualmente los blancos terapéuticos más prometedores en el tratamiento del Cáncer de Mama Triple Negativo son la inmunoterapia, los inhibidores de la Parp y los inhibidores del Receptor de Andrógenos.¹³

En el presente trabajo, el 34% de los cánceres de mama triple negativo posee Receptor de Andrógenos positivo, lo cual nos da una magnitud del

impacto que podría tener en el paciente el lograr profundizar el conocimiento sobre este receptor.

Estudios clínicos y preclínicos están definiendo el papel del Receptor de Andrógenos en el cáncer de mama. Su rol oncogénico parece ser di-

ferente según escenarios clínicos y biológicos. En tumores con Receptor de Estrógeno positivo parece antagonizar la estimulación al crecimiento dada por el Receptor de Estrógeno, pero en el Cáncer de Mama Triple Negativo parece estimular la progresión tumoral.¹⁴

El mayor conocimiento de la biología del cáncer y el aporte de trabajos como los realizados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, a cargo del Dr. Gucalp, en 2010¹⁵ y el clásico trabajo del Dr. Lehmann en 2011,² identificando un subtipo dependiente de andrógenos, hacen que el Receptor de Andrógenos (ya estudiado décadas atrás) resurja como un prometedor blanco terapéutico en Cáncer de Mama Triple Negativo.¹⁶

En este trabajo se propone conocer la prevalencia del Receptor de Andrógenos en un subgrupo de pacientes con Cáncer de Mama Triple Negativo en población de la Argentina e investigar sus implicaciones clínicas y su correlación con factores pronósticos y predictivos con el objetivo de proponer nuevos horizontes en el manejo de las pacientes con CMTN.

En nuestro estudio, la prevalencia de CMTN es del 12,4%. Los valores obtenidos en estudios de Triple Negativo en Venezuela, Perú y Brasil nos muestran valores de más del 20%,²⁰⁻²² en contraposición con datos de población anglosajona, en la que la prevalencia es de aproximadamente un 13%.²³ En la Argentina, los valores mostrados por el grupo de trabajo de la Dra. Isabel Frahm muestran una prevalencia del 16% de la población.²⁴ Estos datos demuestran que el CMTN representa a un número importante de pacientes, por lo que debemos buscar nuevas herramientas para ellos.

El 34,5% de los tacos revisados en este estudio mostró positividad para el Receptor de Andrógenos, con un punto de corte del 1%. En el meta-análisis del Dr. Wang y colaboradores sobre Receptor de Andrógenos en CMTN,³ se señala una positividad del 24,4%, variando desde el 12 al 40%.

El punto de corte del Receptor de Andrógenos es controversial, pero los últimos trabajos lo asemejan al punto de corte de los Receptores de Estrógenos. Muchos de los trabajos comentados en este meta-análisis difieren no solo en el punto de corte sino también en la dilución de los marcadores, la técnica y la aparatología. Como cualquier determinación inmunohistoquímica, el Receptor de Andrógenos requiere de la disponibilidad de un equipo entrenado y de una rigurosa técnica para garantizar la validez y la confiabilidad de los resultados.

Los datos sobre el Receptor de Andrógenos como factor pronóstico en CMTN son contradictorios. El último meta-análisis,³ que reúne las 13 publicaciones con más consistencia con un total de 2.826 pacientes, nos muestra la diversidad de datos al respecto.

En la bibliografía, la presencia de Receptor de Andrógenos se correlaciona con pacientes con determinadas características, como tumor más peque-

ño, edad promedio mayor, grado histológico más bajo, mayor porcentaje de morfología apócrina, menor índice de proliferación (Ki 67) y menor proporción de citoqueratinas basales. Nuestro trabajo muestra similar perfil de pacientes, logrando significancia estadística en los dos últimos parámetros (Ki 67 p: 0,003 y Citoqueratina 5 p: 0,0007). Estos parámetros nos sugieren un subgrupo con comportamiento menos agresivo.

La postulación del grupo RA positivo como un Luminal escondido dentro del fenotipo Triple Negativo estaría en concordancia con la menor respuesta a neoadyuvancia en este subgrupo.²⁵⁻²⁶ En el grupo de pacientes de este trabajo solo el 7% de las pacientes RA positivos logró respuesta completa postneoadyuvancia, en comparación con el 19,2% de las pacientes con Receptor de Andrógenos negativos, lo que, si bien no fue estadísticamente significativo en este trabajo, está en concordancia con lo publicado. Este dato no es menor, ya que el Receptor de Andrógenos se ubica con fuerza como un factor predictivo de menor respuesta a neoadyuvancia en CMTN, lo que ayudaría a seleccionar mejor las pacientes en las que se propone quimioterapia previa a su tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, antes de posicionar al subgrupo de RA como “Luminal escondido”, tenemos que tener en cuenta trabajos publicados, como el del Dr. Choi⁷ y el del Dr. Hu,⁹ que postulan al CMTN Receptor de Andrógenos positivo como un subgrupo de peoronóstico. En el análisis realizado en este trabajo, se encontró un mayor número de pacientes con estadio IV inicial en el subgrupo de RA+, en comparación con el subgrupo Receptor de Andrógenos negativo, así como similar recurrencia y muerte, siendo ambas de menor tiempo para el subgrupo de pacientes Receptor de Andrógenos positivo, si bien no logran significancia estadística.

No se logró demostrar impacto del RA en la sobrevida global ni en la sobrevida libre de enfermedad en el grupo analizado.

Este trabajo tiene limitaciones que deben ser analizadas. En primer instancia, se trata de un estudio retrospectivo, lo que muchas veces limita en la cantidad y fiabilidad de los datos recolectados. Por otro lado, el seguimiento puede no haber sido suficiente para demostrar diferencia de sobrevida en las pacientes. Respecto del análisis estadístico, con el objetivo de lograr conclusiones más fiables, se tendría que estratificar el análisis en diferentes grupos, lo cual no fue posible en este caso debido a la cantidad limitada de pacientes. Esto deberá tenerse en cuenta en futuros trabajos.

El RA como target terapéutico presenta un panorama prometedor. El grupo de trabajo del Dr. Gucalp en 2013,¹⁷ con un estudio fase II de bicalutamida en cáncer de mama metastásico RE negativo RA positivo, mostró una tasa de beneficio clínico del 19%. El Dr. Traina, en ASCO 2014,¹⁸ presenta

los estudios preliminares de enzalutamida en el tratamiento del CMTN Receptor de Andrógenos positivo, mostrando una tasa de beneficio clínico del 42%. Actualmente, hay 15 ensayos clínicos que investigan el uso de inhibidores del RA en Cáncer de Mama Triple Negativo.¹⁹

Muchos grupos de trabajo unen esfuerzos para comprender mejor a este receptor, abriendo variadas líneas de investigación, proponiendo, por ejemplo, al RA como marcador de resistencia a la radioterapia en CMTN, o jugando un papel en la resistencia al tamoxifeno en cáncer de mama hormonodependiente.

CONCLUSIONES

El conocimiento de la prevalencia de los Receptores de Andrógenos en población argentina es un buen punto de partida para renovar la mirada sobre el Cáncer de Mama Tripe Negativo.

El Receptor de Andrógenos constituye una nueva herramienta, con datos aún a resolver, pero con suficiente respaldo científico como para perfilarlo como un nuevo biomarcador y potencial blanco terapéutico.

REFERENCIAS

1. Saha P, Nanda R. Concepts and targets in triple-negative breast cancer: recent results and clinical implications. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2016; 8 (5): 351-359.
2. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2750-67.
3. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y *et al.* Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: A meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7 (29): 46482-46491.
4. Nahleh Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor negative breast cancer: An uncharted territory. *Future Oncol* 2008; 4: 15-21.
5. He J, Peng R, Yuan Z *et al.* Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Med Oncol* 2012; 29 (2): 406-10.
6. Mcghan LJ, Mccullough AE, Protheroe CA *et al.* Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (2): 361-7.
7. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (1): 82-9.
8. Pistelli M, Caramanti M, Biscotti T *et al.* Androgen receptor expression in early triple-negative breast cancer: clinical significance and prognostic associations. *Cancers (Basel)* 2014; 6 (3): 1351-62.

9. Hu R, Dawood S, Holmes MD *et al.* Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1867-74.
10. Hammond M, Hayes D, Dowsett M *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134: e48-e72.
11. Wolff A, Hammond ME, Hicks D, Dowsett M *et al.* Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 241-256. <http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB>.
12. Tomao F, Papa A, Zaccarelli E *et al.* Triple-negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Onco Targets and therapy* 2015; 8: 177-193.
13. Pietri E, Conteduca V, Andreis D, Massa I, Melegari E, Sarti S *et al.* Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23 (10): 485-98.
14. Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor. *Cancer J* 2010; 16: 62-5.
15. Higgins MJ, Wolff AC. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 619-21.
16. Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ *et al.* Phase II Trial of Bicalutamide in Patients with Androgen Receptor-Positive, Estrogen Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2013; 19 (19): 5505-5512.
17. Traina TA, O'Shaughnessy J, Kelly CM, Schwartzberg LS, Gucalp A, Peterson AC, Tudor IC, Blaney ME, Steinberg JL, Trudeau ME, Hudis CA, Schmid P. A phase 2 single-arm study of the clinical activity and safety of enzalutamide in patients with advanced androgen receptor-positive triple-negative breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32 (15 suppl). <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative+and+androgen+receptor&Search=Search>>.
18. Zaharia M, Prado A *et al.* Epidemiología del Cáncer de Mama Triple Negativo en Perú. *Carcinos* 2015, julio; 5: 121-25.
19. Efrén Bolívar Abreu, Luis Betancourt, Alí Godoy, Pedro Martínez, Gabriel Romero, Laura Bergamo, Daniela Cialoni. Phenotypic distribution of breast carcinoma in Venezuela. *Revista Senología Patología Mamaria* 2015; 26 (4): 21-41.
20. Eisenberg A, Amaral P, Vitral I, Koifman S. Triple-Negative Breast Cancer in Brazilian Women without Metastasis to Axillary Lymph Nodes: Ten-Year Survival and Prognostic Factors. *British Journal of Medicine and Medical Research* 2013; 3 (4): 880-896.
21. Carey LA, Perou CM, Livasy CA *et al.* Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295: 2492-2502.
22. Framn I, Cáceres Valeria y colaboradores. CMTN: prevalencia en un grupo de población Argentina. Poster. Congreso de Mastología 2014.
23. Loibl S, Muller B., Von Minckwitz G., Schwabe M., Roller M., Darb-Esfahani S. *et al.* Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 477-487.
24. Masuda H, Baggerly K, Wang Y, Zhang Y, González-Angulo A, Meric-Bernstam F *et al.* Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5533-5540.
25. Zhang L, Fang C, Xu X, Li A, Cai Q, Long X. Androgen Receptor, EGFR, and BRCA1 as Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Research International* 2015; 15: 357-485.
26. Speers C, Zhao SG, Santola A, Llu M, Wilder K *et al.* Scientific Session 4 : Biology - Radiation Sensitizers Androgen receptor (AR) as a mediator and biomarker of radioresistance in triple-negative breast cancer. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 2016 Annual Meeting, September 25, 2016.

DEBATE

Dr. Coló: Queda a consideración el trabajo de la doctora Mansilla.

Dr. Nervo: Felicitaciones por el trabajo. La verdad es que 250 casos de tumores triple negativos es un esfuerzo enorme para poder realizar todas las pruebas diagnósticas. El replotar el Receptor de Andrógenos, que fue muy utilizado en una época, surge como un intento desesperado de encontrar algo en esta entidad que es huérfana de tratamiento target. Pero sin duda que hoy no se puede establecer el valor pronóstico del Receptor de Andrógenos, ni tampoco el factor predictivo, ya que no sabemos si es más del 1% o más del 10%, como vos dijiste. La mayoría de los trabajos son bastante ambiguos. Lo que sí sabemos es que, de todos los triple negativos –que son muy poquitos–, menos del 15%, probablemente, son Receptor Androgénico positivos. La mayoría de los otros son tumores basal-like, etc., con lo cual es una población muy chica la que se tiene para investigar el target terapéutico. El más utilizado obviamente es el que se usa en cáncer de próstata, o sea que, tal vez, es una medicación muy eficaz y con muy baja toxicidad. Creo que el problema va a estar en definir qué tumores con Receptor de Andrógenos se pueden beneficiar de estos antiandrógenos.

Dra. Mansilla: Los fabricantes de la enzalutimida han empezado también a crear una huella ge-

nómica para intentar diferenciar eso. Yo creo que lo bueno es empezar a mirarlo diferente. Después discutiremos subgrupos, pero empezamos con los inmunomoduladores, después los BRACA, después los Receptores de Andrógenos, y vemos cómo empezamos a disgregar este grupo que antes era tan homogéneo.

Dr. Nervo: Sí, de hecho, en uno de esos trabajos que vos presentaste, ya hay una firma genómica patentada que es el Predict AR que permite diferenciar aquellos que tienen Receptor Androgénico positivo; y se ve que esos pacientes tienen mayor estabilidad en enfermedad, mejor beneficio clínico. Pero el rol real como factor pronóstico predictivo todavía tiene que ser establecido en cáncer de mama, aunque, sin duda, es un potencial target en esta entidad que está huérfana de tratamiento. Nuevamente, felicitaciones, porque el número y la observación que tienen en el Roffo estos pacientes es muy útil para contribuir a enriquecernos a nosotros acerca de estos tumores.

Dra. Mansilla: Les agradezco, y lamento que no estén la patóloga y la bióloga molecular con las que trabajamos palmo a palmo. Fue difícil, pero creo que fue muy productivo.

Dr. Coló: Muchas gracias, doctora, y no pierda el entusiasmo.