

# Cáncer de mama Triple Negativo

Tamara Cisternas\*

## RESUMEN

El cáncer de mama Triple Negativo ha sido estudiado a lo largo de los años principalmente por ser uno de los de peor pronóstico y, además, por carecer de terapia blanco. El debut de esta patología se puede dar de diversas formas, y es en función de esto que el especialista optará entre distintas medidas: ya sea instaurará tratamiento adyuvante o neoadyuvante o enfrentará directamente la enfermedad metastásica.

Si bien muchas veces las terapias a utilizar no se encuentran bien establecidas, las drogas quimioterápicas no difieren de las de los otros subtipos. Pero, al ser tumores que se asocian con mayor frecuencia a mutaciones en el BRCA, se han investigado tratamientos que apuntan más hacia el defecto de reparación del ADN mediante la recombinación homóloga, como son los platinos y los inhibidores del PARP. Por otro lado, no se debe dejar de mencionar las terapias dirigidas hacia los distintos subtipos tumorales como, por ejemplo, los antagonistas androgénicos que aún se encuentran en estudio.

Sabemos que el cáncer de mama Triple Negativo es una patología extremadamente difícil de tratar, pero todavía quedan en el tintero investigaciones para esclarecer y enfocar las terapias blanco según cada subtipo dentro de estos tumores.

## Palabras clave

Cáncer de mama. Triple Negativo. Adyuvancia. Neoadyuvancia. Metastásico. Subtipos tumorales. Quimioterapia. Antraciclinas. Platinos. Taxanos. BRCA. Enfermedad residual. Respuesta patológica completa.

\* Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Residencia postbásica.

Correo electrónico de contacto: tamcisters@gmail.com

## SUMMARY

Over the years, Triple Negative breast cancers have been studied, mainly because of its poor prognosis but also because it lacks a target therapy. Its debut may occur in different ways, therefore specialists can choose between different measures for treatment. The choices lay between adjuvant or neoadjuvant therapies or to directly face metastatic disease.

Although these therapies are not fully established, chemotherapeutic drugs do not differ from other breast cancer subtypes. The association between these tumors and BRCA mutations is so high, target treatments have been focusing in DNA defect repair, through homologous recombination, such as platinum-based chemotherapy and PARP inhibitors. Other target therapies should be taken into account, such as androgenic antagonists, which are still being studied.

Considering the nature of such an heterogeneous disease, which is extremely difficult to treat, we should acknowledge research in this subject is yet to be clarified to be able to provide new target therapies for each subtype within the triple negative tumors.

### Key words

Breast Cancer. Triple Negative. Adjuvant. Neoadjuvant. Metastatic. Tumor subtypes. Chemotherapy. Anthracyclines. Platinum. Taxanes. BRCA. Residual disease. Pathologic complete response.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuentemente diagnosticada a nivel mundial y es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. Se trata de un crecimiento descontrolado de las células epiteliales del tejido mamario que afecta a ambos sexos y cuyo riesgo aumenta progresivamente con la edad.<sup>1</sup>

En la antigüedad, en papiros egipcios, el cáncer de mama ya se encuentra descrito como una enfermedad sistémica e incurable. Las técnicas quirúrgicas comenzaron a evolucionar en el siglo XIX, cuando la cirugía se convirtió en accesible para varios escenarios. La primera técnica utilizada fue la mastectomía radical, implementada en 1880 por Halsted, quien observó que no se trataba de una enfermedad sistémica. Debido a que, posteriormente, las pacientes experimentaban dolor crónico y distintas discapacidades, comenzaron a realizarse técnicas quirúrgicas menos invasivas cuando se observó que las mismas no cambiaban la sobrevida de

las pacientes –esto ocurrió aproximadamente a partir de 1920 y fue Max Hirsch quien comenzó a emplearlas.<sup>2</sup>

A pesar de que dicha patología ha sido estudiada desde hace más de 3.500 años, actualmente continúa siendo objeto de debate en el área de la salud, debido a que no se trata simplemente de una neoplasia sino de

**Figura 1. Clasificación del cáncer de mama según subtipo intrínseco. St Gallen 2011<sup>3</sup>**

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	<b>'Luminal A-like'</b> all of: ER and PgR positive HER2 negative Ki-67 'low' <sup>a</sup> Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available) <sup>b</sup>	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. <sup>a</sup> A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of ≥20% to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.
Luminal B	<b>'Luminal B-like (HER2 negative)'</b> ER positive HER2 negative and at least one of: Ki-67 'high' PgR 'negative or low' Recurrence risk 'high' based on multi-gene-expression assay (if available) <sup>b</sup>  <b>'Luminal B-like (HER2 positive)'</b> ER positive HER2 over-expressed or amplified Any Ki-67 Any PgR	'Luminal B-like' disease comprises those luminal cases which lack the characteristics noted above for 'Luminal A-like' disease. Thus, either a high Ki-67 <sup>a</sup> value or a low PgR value (see above) may be used to distinguish between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like (HER2 negative)'.  'Luminal B-like (HER2 positive)' disease comprises those luminal cases which have a high Ki-67 <sup>a</sup> value and a high PgR value (see above).
Erb-B2 overexpression	<b>'HER2 positive (non-luminal)'</b> HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent	
'Basal-like'	<b>'Triple negative (ductal)'</b> ER and PgR absent HER2 negative	There is an 80% overlap between 'triple-negative' and intrinsic 'basal-like' subtype. Some cases with low-positive ER staining may cluster with non-luminal subtypes on gene-expression analysis. 'Triple negative' also includes some special histological types such as adenoid cystic carcinoma.

**Figura 2: Recomendaciones de tratamiento sistémico según subtipo. St Gallen 2011<sup>3</sup>**

Subtype	Type of therapy	Notes on therapy
'Luminal A'	Endocrine therapy alone	Few require cytotoxics (e.g. high nodal status or other indicator of risk; see text).
'Luminal B (HER2 negative)'	Endocrine ± cytotoxic therapy	Inclusion and type of cytotoxics may depend on level of endocrine receptor expression, perceived risk and patient preference.
'Luminal B (HER2 positive)'	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy	No data are available to support the omission of cytotoxics in this group.
'HER2 positive (non luminal)'	Cytotoxics + anti-HER2	Patients at very low risk (e.g. pT1a and node negative) may be observed without systemic adjuvant treatment.
'Triple negative (ductal)'	Cytotoxics	
'Special histological types'		
A. Endocrine responsive	Endocrine therapy	
B. Endocrine nonresponsive	Cytotoxics	Medullary and adenoid cystic carcinomas may not require any adjuvant cytotoxics (if node negative).

de proliferación Ki67.<sup>3</sup> Si bien esta nueva clasificación se asemeja pero no imita a los subtipos intrínsecos, ofrece una aproximación conveniente para la práctica diaria.

una enfermedad totalmente heterogénea desde el punto de vista clínico, histopatológico, molecular, genético y epidemiológico.<sup>2</sup> A partir de que se pensó como una patología heterogénea, distintos investigadores fueron estudiando correlaciones, inicialmente entre la expresión genética del tumor, y luego analizando los distintos subtipos histológicos, que terminaron clasificando de acuerdo con las respuestas que observaron frente a los tratamientos instaurados.

En el consenso de St Gallen de 2011, se abordó un nuevo enfoque basado en las clasificaciones de la biología intrínseca de cada tumor para establecer los distintos tipos terapéuticos (Figuras 1 y 2). Utilizando como método el *array*, se han clasificado subtipos tumorales de acuerdo con la expresión genética, pero, debido a que en diversas circunstancias no se contaba con dicha técnica y con el fin de simplificarla y hacerla más accesible, se implementó la clasificación de acuerdo con la definición inmunohistoquímica de la expresión de receptores de estrógeno, progesterona, sobreexpresión o amplificación del HER2 y el índice

## CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Actualmente es de conocimiento general que la definición patológica de esta entidad ha traspasado varios consensos hasta lograr la caracterización definitiva: Receptores de Estrógeno <1%, Receptores de Progesterona <1% y HER2 de 0 a 2+ en inmunohistoquímica y negativo por la técnica de FISH (según las guías de la ASCO).<sup>4</sup> El hecho de que se trate de tumores que no expresan receptores hormonales ni HER2 tiene gran implicancia en el manejo terapéutico, ya que no presentan la posibilidad de realizar terapia dirigida como ocurre, en cambio, en los Luminales o HER2 positivos. Además, sabemos que son la estirpe tumoral con peor pronóstico y agresividad.<sup>4</sup>

Este subtipo histológico se presenta en un 15-20% de los cánceres de mama. A diferencia de los demás, predomina en pacientes jóvenes, premenopáusicas, afroamericanas, con varios antecedentes heredo-familiares (de hecho, el 80-85% de las pacientes que se presentan con mutación del BRCA1 son de estirpe Triple Negativo).<sup>4</sup> Suelen presentarse, a su vez, como tumores de intervalo. Histológicamente suelen ser de alto grado, ductales, con necrosis geográfica y con infiltrados linfocitarios estromales.<sup>5</sup>

El tamaño tumoral en este subtipo no presenta el mismo valor pronóstico que en los demás. La única asociación con el tamaño es que los más grandes recidivan más rápido que los pequeños.<sup>4</sup>

A pesar de su buena respuesta inicial a la quimioterapia, suelen tener alta tasa de recurrencias a distancia, especialmente a nivel visceral.<sup>6</sup>

Debido a lo antedicho, se han desarrollado múltiples estudios de investigación a lo largo de los años con el fin de desentrañar la diversidad biológica de esta estirpe histológica tan heterogénea y compleja, tanto desde el punto de vista histológico-molecular como terapéutico.

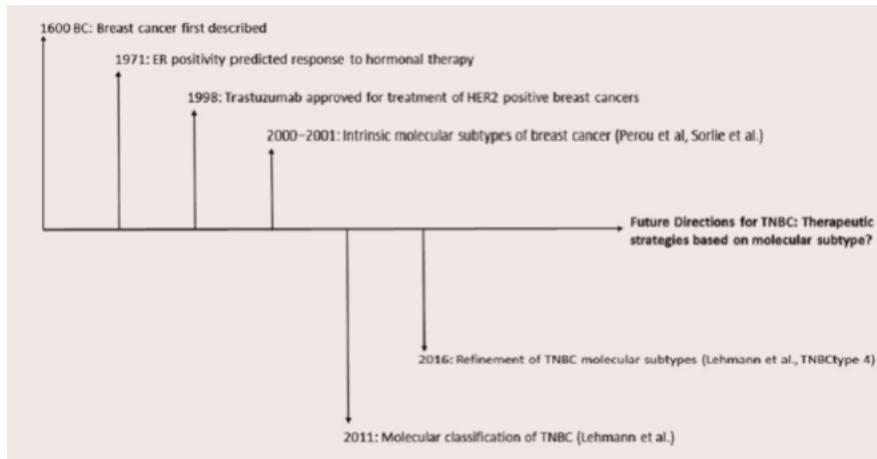
### SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Como hemos mencionado, los conocimientos sobre el cáncer de mama se han ido transformando a lo largo de los años. Se lo ha dividido según la estirpe histológica en Luminales, HER2 y Triple Negativo de acuerdo con la expresión de las distintas proteínas. Pero no solo el “cáncer de mama” es una patología heterogénea en sí, sino que sus distintos subtipos también presentan sus complejidades.

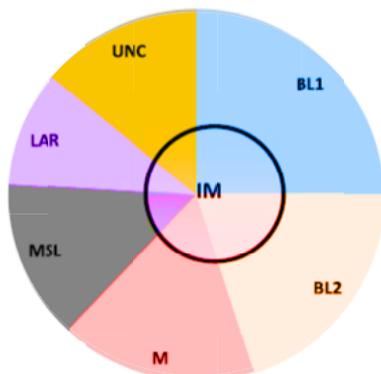
Se han desarrollado diversos estudios de investigación con el fin de realizar la subclasificación de esta heterogénea enfermedad. (Figura 3)

Inicialmente, la subclasificación de los tumores incluía la de “basal-like”, que únicamente se distinguía por su perfil genético ya que expresaba genes similares a los que tenían las células basales de la mama normal,

**Figura 3. Diagrama esquemático resumiendo los abordajes históricos para clasificar el cáncer de mama<sup>7</sup>**



**Figura 4. Subtipos moleculares propuestos para el cáncer de mama Triple Negativo**



Referencias: Basal like 1 (BL1), Basal like 2 (BL2), Mesenquimal (M), Mesenquimal like (MSL), Receptor Androgénico Luminal (LAR), Inclasificado (UNC)<sup>9</sup>

como las citoqueratinas 5 y 17. Por tanto, los expertos clasificaban esta entidad dentro del fenotipo de los tumores Triple Negativos tomando a ambos como sinónimos. Pero, con el tiempo esta idea se fue aclarando.<sup>4</sup>

Como explica el Dr Reis-Filho en su publicación:

“Si uno define los Triple Negativos sobre la base de la inmunohistoquímica, define el grupo y luego hace el microarray genético, el 70% va a ser basal, pero también va a haber otros

clasificados como apocrinos moleculares, *claudin-low* u otros subtipos. En la misma línea, si uno define los cánceres basales por microarray y después hace la inmunohistoquímica a esos tumores, alrededor del 80% van a ser Triple Negativos, pero va a haber otros que son HER2+, HER2 amplificados y otros van a expresar RE y RP, pero a bajos niveles.”<sup>4</sup>

En 2010, Lehmann *et al.* publicaron un estudio en donde, mediante la expresión genética tumoral, se reconocen 6 subtipos (Figura 4): Basal like 1 (BL1), el cual se vio enriquecido en los caminos de división celular con valores elevados del Ki67, lo que podría sugerir una buena respuesta a agentes antimitóticos como los taxanos; el Basal like 2 (BL2), involucrado en el señalamiento de los factores de crecimiento; Inmunomodulador (IM) vinculado, como su nombre lo indica, en la modulación inmunológica, ya sea en el señalamiento de células inmunes o de citoqueratinas, presentación de antígenos, etc; Mesenquimal (M) y Mesenquimal-like (MSL), involucrados en procesos de motilidad y diferenciación celular –el MSL también se distingue por la baja expresión de claudinas 3, 4 y 7–; y por último el Receptor de Andrógenos Luminal (LAR), involucrado en la regulación hormonal y síntesis de andrógenos, que, a diferencia de los demás, no expresa citoqueratinas basales sino luminales.<sup>8</sup>

Posteriormente a dichos hallazgos, Burstein *et al.* publicaron una nueva revisión de la subclasificación molecular donde se identificaron, mediante técnicas de expresión genética, 4 *clusters* que integran a los 6 previamente descriptos por Lehmann: Receptor Androgénico/Luminal (LAR), Mesenquimal (MES), Basal-Like inmunosuprimido: *downregulation* de linfocitos T, B y NK (BLIS); y Basal-Like inmuno activado: *upregulation* de linfocitos T, B y NK (BLIA). De esta forma, el 1er *cluster* integra los tumores LAR descriptos por Lehmann, el 2do *cluster* integra los tumores mesenquimales y algunos mesenquimales-like (*claudin-low*), y el 3er y 4to *clusters*

integran los basal-like. Finalmente, los demás tumores *claudin-low/mesenquimales like* pertenecen al *cluster* 3 y los tumores inmunomoduladores pertenecen a los *clusters* 2 y 4. A su vez, se analizaron diferencias en la sobrevida libre de enfermedad (SLE), observándose que los tumores BLIS presentaron el peor pronóstico y los tumores BLIA el mejor pronóstico sobre los demás subtipos.<sup>10</sup>

A pesar de estos avances en la clasificación de esta estirpe histológica, es preciso llevar a cabo estudios de investigación esencialmente sobre la práctica clínica, es decir, sobre agentes farmacológicos, con el fin de poder realizar terapias dirigidas de acuerdo con el subtipo de cada paciente. Una vez alcanzado este objetivo, los tumores Triple Negativos (al igual que los tumores HER2) tendrán la posibilidad de una terapéutica específica lográndose mejorías en el pronóstico y Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) de esta población.

## TRATAMIENTO DEL CÁNCER TRIPLE NEGATIVO

Tal como se ha mencionado con anterioridad, al carecer este tipo de tumores de receptores hormonales y HER2, no presentan, al menos actualmente, una terapia dirigida. Su biología es, además, de naturaleza agresiva, y, por más que respondan mejor que los otros subtipos a los tratamientos con quimioterapia, el pronóstico continúa siendo pobre: tienen menores intervalos de sobrevida libre y enfermedad metastásica altamente agresiva.

En lo que respecta al tratamiento quirúrgico, inicialmente uno podría plantearse realizar un tratamiento radical por la agresividad y el pronóstico desfavorable que presenta este tipo de tumores. Sin embargo, se han realizado varios estudios en donde se evalúa la tasa de recurrencias loco-regionales cuando se opta por un tratamiento conservador, y se ha observado que no hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia entre los distintos subtipos tumorales (Luminales, HER2 y TN).<sup>10</sup> Es por ello que, hoy en día, a pesar de conocer que esta estirpe histológica presenta mal pronóstico, se opta por realizar un tratamiento conservador siempre y cuando cumpla los requisitos necesarios, como en cualquier otro subtipo tumoral.

## PRONÓSTICO

Cabe insistir en que el cáncer de mama Triple Negativo representa la estirpe de peor pronóstico, no solo por la falta de disponibilidad de tratamiento dirigido –a diferencia de los otros subtipos– sino también por su biología intrínseca.

Se ha estudiado una cohorte de 15.204 pacientes con cáncer de mama en Estadios I a III con el fin de evaluar las características clínico-patológicas, los patrones de recurrencia y la sobrevida de los distintos subtipos. El 17% eran tumores Triple Negativos, un 17% eran HER2 positivos y un 66% eran Luminales. Aquellas pacientes con tumores Triple Negativos (TN) tendieron a diagnosticarse ante la presencia de síntomas (más del 66%), especialmente con tumor palpable y de mayor tamaño, a diferencia de los otros subtipos que se diagnosticaron en contexto de *screening* mamográfico. A su vez, presentaron menor tasa de infiltración linfovascular y componente intraductal extensivo comparado con los tumores HER2. Al contrario de lo que uno imaginaría, la tasa de compromiso axilar al momento del diagnóstico fue menor en los tumores TN en comparación con los tumores luminales (OR 0,88; 95% IC 0,80-0,97;  $p < 0,001$ ), siendo los tumores HER2 los que mayor compromiso axilar presentaron. Con respecto a la sobrevida, los tumores TN presentaron menor sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) que los tumores luminales (se descartaron los HER2 por variables en el uso del trastuzumab), persistiendo luego de ajustar a variables como edad, estadio, tipo de quimioterapia, etnia, tamaño tumoral, grado histológico y compromiso axilar. Se observó, a su vez, un dramático aumento en el riesgo de muerte en los primeros 2 años de las pacientes con tumores TN (SLE:HR para 0-2 años, 8,30; 95% IC, 6,23-11,05; y SG: HR de 0 a 2 años, 6,10; 95% IC, 4,81-7,74).<sup>11</sup> Otros factores que se han estudiado como pronósticos y predictivos son, entre otros, la Infiltración Linfocitaria Tumoral (TILs), la expresión de receptores de andrógeno (refiriéndose al subtipo LAR previamente descrito) y la expresión de la proteína p53.

La Infiltración Linfocitaria Tumoral fue valorada por varios estudios randomizados que confirmaron que la misma se encuentra con mayor frecuencia en tumores de alto índice de proliferación, como son los tumores HER2 y TN, y que su presencia al diagnóstico se asocia con beneficios sobre la SLE y SG luego del tratamiento adyuvante convencional. Se llevó a cabo un estudio cuyo objetivo fue validar estos hallazgos en dos trials randomizados fase III conducidos por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2197 y 1999). Evaluaron 481 tumores con presencia de TILs, de los cuales el 80% fueron estromales y el 15% intersticiales. Luego de un seguimiento medio de 10,6 años, observaron que scores más altos de TILs estromal se asociaron con mejor pronóstico: cada 10% de aumento en dicho score se traduce en un HR para la SLE de 0,84 ( $p=0,005$ ), un HR de 0,81 ( $p=0,01$ ) para la SG y un HR de 0,82 ( $p=0,04$ ) para el intervalo libre de recurrencia a distancia (por cada 10% de aumento en el TILs estromal  $\rightarrow$  14% de reducción del riesgo de recaída y muerte y 19% de reducción del riesgo de muerte). Cabe destacar que los valores obtenidos en estos dos trials y, por tanto, el valor pronóstico de la infiltración linfocitaria tumoral se refiere

a pacientes que fueron tratadas con quimioterapia a base de antraciclina, por lo que su valor es limitado a pacientes que reciben tratamiento quimioterápico adyuvante.<sup>12</sup>

De la clasificación de los tumores TN realizada por Lehmann, el subtipo LAR (con expresión de receptores de Andrógenos-RA) es uno de los que más ha llamado la atención a los investigadores debido a su poca respuesta a la neoadyuvancia, pero su potencial terapia dirigida. Corresponde al receptor hormonal más comúnmente expresado en los tumores de la mama, presente en aproximadamente en un 90% de los tumores primarios. Varios autores han estudiado la implicancia del impacto sobre la sobrevida de la expresión de estos receptores, obteniendo diversos resultados: Lehmann mostró mayor recurrencia local ante la presencia de RA;<sup>13</sup> He observó que las pacientes con expresión de dichos receptores presentaban mayores tasas de sobrevida;<sup>14</sup> y Choi, a su vez, observó que dichas pacientes presentaban menor sobrevida en estadios tempranos.<sup>15</sup> Es por ello que, actualmente, se continúan desarrollando estudios para valorar la presencia de los RA como factor pronóstico y eventual target para una terapia dirigida.<sup>16</sup>

La Sociedad Argentina de Mastología ha publicado recientemente un estudio que analiza los TILs, los receptores de andrógeno y la mutación del p53 como posibles factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama TN. Se estudiaron 21 pacientes con tumores TN con un seguimiento promedio de 72 meses. Se observó que el 61,9% de las pacientes expresaba la proteína p53 (por inmunohistoquímica). El 72,7% de las que recayeron, el 50% de las que no recayeron y el 66,6% de las que fallecieron expresaban la proteína. Respecto de la expresión de receptores de andrógeno, el 23,8% fue positivo. Al analizar el porcentaje de positividad en las pacientes que recayeron, en las que no recayeron y en las que fallecieron, los resultados fueron del 36,4%, el 10% y el 33,3% respectivamente. La infiltración linfocitaria tumoral fue del 20,5% en las pacientes estudiadas. Presentaron TILs, el 17,7% de las pacientes que recayeron, el 23,5% de las pacientes que no recayeron y el 11,7% de las pacientes que fallecieron.

En comparación con estudios previamente publicados, la expresión de la proteína p53 en este trabajo fue levemente menor (82% vs 61,9%). En la población estudiada su presencia tuvo un riesgo relativo de 1,2 como factor de riesgo de mortalidad o progresión, sin ser estadísticamente significativo. La expresividad de los RA sí fue similar a la de estudios previos (23,8%). Si bien, como mencionamos previamente, dicho factor es aún controvertido en cuanto a la mejoría en la sobrevida o no, la mayoría de las publicaciones tienden a identificarlo como factor de buen pronóstico. En la población estudiada no se logró demostrar tal efecto, sino que, al contrario, las pacientes con recaída o fallecidas tuvieron mayores porcentajes

que la de la población general. El riesgo relativo fue de 1,6 como factor de riesgo de muerte o progresión, sin ser estadísticamente significativo. El punto de corte del grado de infiltración linfocitaria tumoral fue del 20%. Con dicho valor, la misma es predictora de mortalidad y recurrencia con una  $p=0,023$ , sin poder calcular el riesgo relativo debido a la ausencia de pacientes fallecidas con TILs menor al 20% en el presente estudio.<sup>16</sup>

Actualmente, pueden encontrarse múltiples publicaciones acerca de los TILs, expresión de p53 y de RA. Si bien algunos ya demostraron ser realmente factores pronósticos, otros se encuentran aún en discusión, con la necesidad de estudiar quizás poblaciones mayores y por subtipo tumoral en particular.

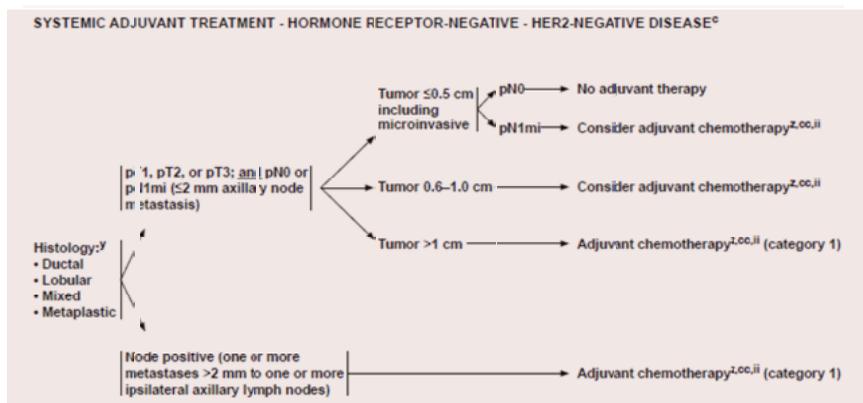
En el consenso de St Gallen de 2017, solo el 29% de los expertos sostuvo que se debería realizar la determinación de TILs en tumores HER2 y TN y estadios tempranos.<sup>17</sup>

## TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE

Como se ha mencionado con anterioridad, en la actualidad, la única herramienta para el tratamiento sistémico de estos tumores es la quimioterapia, debido a la falta de expresión de receptores hormonales y HER2. (Figura 5)

La elección entre indicar o no quimioterapia y del tipo a utilizar se basa en las características de cada paciente y tumor en particular. Como bien conocemos, se deben tener en cuenta la presencia o no de comorbilidades, la edad, los efectos adversos esperables de cada droga y su efecto sobre la calidad de vida y morbilidad de la paciente. Preferentemente, el tratamiento debe iniciarse dentro de las 2 a 6 semanas de la cirugía, ya que se ha visto que su eficacia decrece pasadas las 12 semanas.<sup>18</sup>

**Figura 5. Tratamiento sistémico adyuvante en tumores Triple Negativos. NCCN Guidelines Version 2018<sup>23</sup>**



Los primeros estudios de la década de 1970 comenzaron a analizar el agregado de quimioterapia al tratamiento local del cáncer de mama Triple Negativo. El uso de quimioterapia combinada ha sido revisado durante varios años, determinándose que se asocia con reducción en la recurrencia y mortalidad de esa patología. En dichos estudios también se han evaluado las distintas respuestas a la quimioterapia adyuvante entre tumores con y sin expresión de receptores hormona-

les, observándose también que aquellos que no expresan dichos receptores presentan mayor tasa de respuesta inicial al tratamiento.<sup>19</sup>

Según el consenso de St Gallen de 2015, el tratamiento adyuvante del subtipo Triple Negativo debería incluir antraciclinas y taxanos. Si bien algunos expertos consideran realizar tratamiento con platinos ante presencia de mutación del BRCA aunque no existan aún estudios randomizados que lo avalen, muchos sostuvieron realizar únicamente terapia con antraciclinas y taxanos.<sup>20</sup>

Para aquellas pacientes que no hayan recibido tratamiento neoadyuvante, las guías de la ESMO recomiendan realizar tratamiento adyuvante (excepto casos particulares con ciertos subtipos histológicos, a saber: secretor juvenil, apocrino o adenoide quístico). Sin embargo, existen controversias en el caso de aquellas pacientes que se presentan con tumores pequeños (<0,5 cm) y sin compromiso axilar en donde la decisión deberá ser individualizada.<sup>21</sup>

### Inicios en el tratamiento quimioterápico adyuvante

La evidencia inicial que avaló el beneficio del uso de la quimioterapia sistémica luego del tratamiento quirúrgico fue el primer *trial* randomizado realizado por el NSABP (B-01) en 1958 en donde se evidenció mayor tasa de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) con la administración de tiotepa. Sin embargo, dichos hallazgos fueron ignorados por varios expertos de la época ya que no cumplían con sus expectativas de que todas las pacientes debían ser curadas por dicha terapia.

Recién en 1972 se publicó el segundo *trial*, también realizado por el NSABP (B-05), en donde se intentó probar nuevamente la teoría del tratamiento adyuvante administrando melfalan por dos años. Nuevamente se evidenció mayor sobrevida en pacientes que recibían el tratamiento sistémico.

Posteriormente, en Milán, Italia, se realizó otro *trial* administrando ciclofosfamida, metotrexate y 5- fluorouracilo (CMF) a lo largo de un año, donde nuevamente se observó mayor tasa de sobrevida en pacientes que recibían dicho tratamiento. Luego se redujo dicho tratamiento a 6 meses sin que se modificara la sobrevida de las pacientes, convirtiéndose entonces en el tratamiento adyuvante de elección para el cáncer de mama con compromiso axilar.<sup>23</sup>

El Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group realizó un metaanálisis en donde se demostró que la administración de poliquimioterapia –principalmente ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF)– luego del tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales reduce las tasas de recidiva y de muerte en un 24% y 14% respectivamente.<sup>24</sup>

## Antraciclinas

Con el paso de los años se demostró en *trials* prospectivos randomizados que el agregado de antraciclinas al tratamiento sistémico era aún más efectivo que el tratamiento con CMF. Si bien el beneficio en términos de SLE entre ambos grupos no difiere tanto (3% a los 5 años y 4% a los 10 años), se deben tener en cuenta los efectos adversos de cada droga en particular, prestando especial atención a la cardiotoxicidad producido por las antraciclinas (epirubicina o doxorubicina), siendo su empleo individualizado según cada paciente.<sup>19</sup>

En uno de los estudios del NSBAP (B-11), se estudiaron las diferencias en la sobrevida agregando antraciclinas con dos brazos de tratamiento: doxorubicina+melfalan+5-fluorouracilo vs melfalan+5-fluorouracilo, observándose mayor tasa de SLE y SG a lo largo de 6 años en el grupo que recibió doxorubicina.<sup>23</sup>

Los *trials* del NSBAP (B-15) y (B-23) demostraron que la administración de 4 ciclos de doxorubicina+ciclofosfamida (AC) presenta la misma tasa de SLE y SG que la administración de 6 ciclos de CMF (SLE del 62% y 63% respectivamente y SG del 83% y 82% respectivamente). Debido a que el régimen de tratamiento con ACx4 presenta menor duración y, por ende, las pacientes estarían menos expuestas a los efectos adversos farmacológicos, el mismo se convirtió en la opción más utilizada. Ningún tratamiento quimioterápico administrado en 4 ciclos demostró superioridad al tratamiento con AC.<sup>23</sup>

## Incorporación de taxanos

Los taxanos fueron incorporados alrededor de 1990 inicialmente como tratamiento de la enfermedad metastásica y posteriormente como tratamiento adyuvante, conociendo que se trata de una droga que no produce interferencia cruzada con las antraciclinas.

Uno de los primeros estudios más significativos que se realizaron tuvo como objetivo evaluar si existe mayor beneficio con los 4 ciclos de AC aumentando la dosis de doxorubicina o bien agregando paclitaxel al régimen quimioterápico en pacientes con Estadios I a III con compromiso axilar (sabiendo que el aumento de la dosis de ciclofosfamida no demostró mayores resultados). El aumento en la dosis de doxorubicina no solo no demostró cambios en la SLE ni en la SG sino que también se relacionó con mayor incidencia de toxicidad hematológica, estomatitis y cardiotoxicidad a largo plazo (a 5 años, la SLE fue del 69%, 66% y 67% para dosis de 60,75 y 90 mg/m<sup>2</sup>; y la tasa de SG fue del 79%, 79% y 77% respectivamente).<sup>25</sup>

Respecto del tratamiento con 4 ciclos de paclitaxel, se evidenció una disminución del Hazard ratio para la recurrencia de un 17% (HR 0,83, p=0,002)

y del 18% para la muerte (HR 0,82,  $p=0,006$ ). La diferencia absoluta al año en la SLE y SG en las pacientes que recibieron AC+paclitaxel vs AC solo fue del 3% y 1% respectivamente. A los 5 años hubo una mejoría del 5% sobre la SLE y del 3% para la SG.<sup>25</sup>

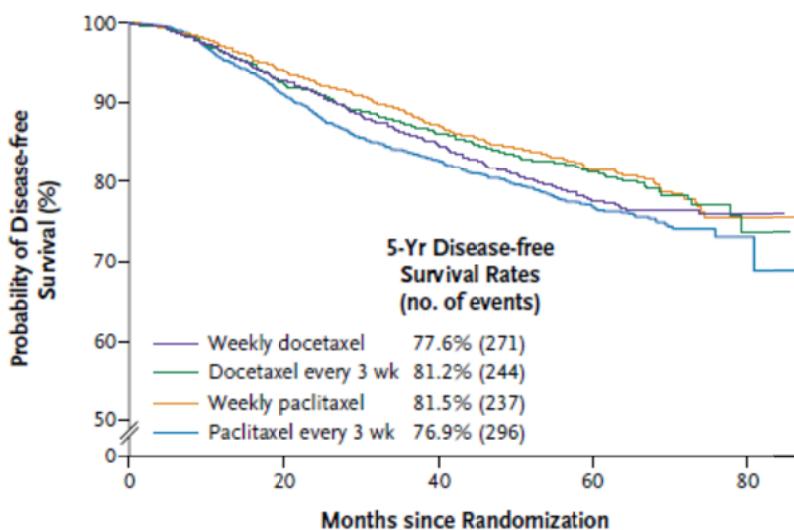
Un estudio similar que se llevó a cabo posteriormente también comparó las diferencias en la sobrevida en el tratamiento con AC vs AC seguido por paclitaxel. Nuevamente se demostró que agregando paclitaxel posterior al tratamiento con AC mejoraba la sobrevida: la SLE a 5 años fue del 76% vs 72%, con una reducción del HR del 17% para la SLE (RR 0,83; 95% IC 0,72-0,95;  $p=0,006$ ). Sin embargo, la mejoría en la SG no fue estadísticamente significativa.<sup>26</sup>

### Taxanos y esquema de administración

Sparano *et al.* publicaron en 2008 un artículo en donde se randomizaron 4.950 pacientes con compromiso axilar o de alto riesgo sin compromiso axilar para que recibieran ACx4 y luego paclitaxel o docetaxel 4 ciclos cada 3 semanas o semanalmente 12 ciclos. Su objetivo primario fue evaluar la SLE entre los distintos brazos de tratamiento. La SLE a los 5 años fue del 76,9% para el brazo que recibió paclitaxel cada 3 semanas, del 81,5% para el brazo que recibió paclitaxel semanal, del 81,2% para el que recibió docetaxel cada 3 semanas y del 77,6% para el que recibió docetaxel semanal. Con respecto a las que recibieron paclitaxel, hubo una mejoría

significativa en la SLE a los 5 años de seguimiento en las que lo recibieron de forma semanal (HR 1,27;  $p=0,006$ ); y respecto de las que recibieron docetaxel, tuvieron mejoría en la SLE las que lo recibieron cada 3 semanas (HR 1,23;  $p=0,02$ ). Cuando analizaron las diferencias en la SG, observaron que a los 5 años la SG fue del 86,5% para el brazo que recibió paclitaxel cada 3 semanas, del 89,7% para el brazo que recibió paclitaxel semanal, del 87,3% para el que recibió docetaxel cada 3 semanas y del 86,2% para el que recibió docetaxel semanal. Entonces, las pacientes que recibieron paclitaxel semanal tuvieron mejor SLE que las que lo recibieron cada 3 semanas (HR 1,32;  $p=0,01$ ); pero las pacientes que recibieron docetaxel cada 3 se-

**Figura 6. Diferencias en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) según el tipo de tratamiento recibido en las 4 ramas**



*Referencias:* En azul docetaxel semanal, en verde docetaxel cada 3 semanas, en amarillo paclitaxel semanal y en celeste paclitaxel cada 3 semanas.<sup>27</sup>

manas o semanal no tuvieron diferencias significativas (HR 1,13;  $p=0,25$  y HR 1,02;  $p=0,80$  respectivamente) (Figura 6). A su vez, tuvieron mayor tasa de efectos adversos, como neuropatía grado 2,3 y 4, con el uso de paclitaxel semanal vs cada 3 semanas (27% vs 20%). Finalmente, el estudio concluye que el tratamiento con ACX4 seguido de paclitaxel semanal por 12 ciclos mejora la SLE y la SG.<sup>27</sup>

Con posterioridad a dicho estudio, se reportaron las diferencias en la sobrevida a los 10 años de seguimiento. Los resultados fueron cualitativamente similares, pero cuantitativamente menos pronunciados para las pacientes que recibieron paclitaxel semanal. Ambos grupos de pacientes, las que recibieron paclitaxel semanal y docetaxel cada 3 semanas, se asociaron a mejores tasas de SLE (HR 0,84,  $p=0,01$  y HR 0,79,  $p=0,001$  respectivamente), pero los efectos sobre la SG fueron menos pronunciados (HR 0,87,  $p=0,09$  y HR 0,86,  $p=0,05$  respectivamente).<sup>28</sup> (Figura 7)

Teniendo en cuenta que el cáncer de mama tiene un comportamiento extremadamente heterogéneo, evaluaron experimentalmente los efectos sobre los distintos subtipos tumorales (estudio realizado antes de la era del trastuzumab). Lo que observaron fue que el brazo de tratamiento que recibió paclitaxel semanal tuvo una reducción del 30% en el riesgo de recurrencia y muerte en pacientes con tumores TN, que se traduce en aproximadamente un 10% de mejoría absoluta en la SLE y SG a 10 años.<sup>28</sup> (Figura 8)

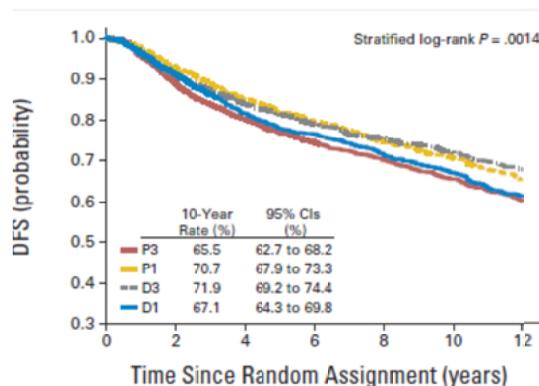
## Platinos

Si bien ya existen *trials* publicados en la literatura acerca del tratamiento neoadyuvante con platinos, aún no hay estudios que demuestren su efectividad para el tratamiento adyuvante.

## Bevacizumab

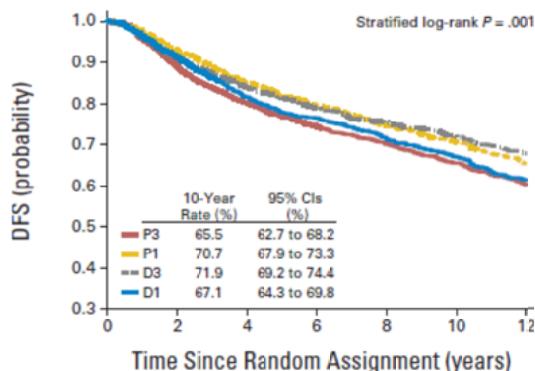
Entre 2007 y 2010 se randomizaron 1.290 pacientes para recibir solo quimioterapia y 1.301 para recibir quimioterapia y bevacizumab en pacientes con subtipo TN. La mayoría de las pacientes recibió tratamiento a base de antraciclina. Al momento del análisis primario, la sobrevida libre de enfermedad invasora fue del 16% y del 14% respectivamente. A los 3 años del seguimiento, la sobrevida fue del 82,7% y del 83,7% respectivamente. Luego de 2.000 muertes, no se observaron diferencias en la SG. El uso de bevacizumab se asoció con HTA y proteinuria como principales efectos adversos. El estudio finalmente concluyó

**Figura 7. Diferencias en la sle según cada tratamiento administrado en la población general**



Referencias: En rojo (P3) paclitaxel cada 3 semanas, en amarillo (P1) paclitaxel semanal, en azul punteado (D3) docetaxel cada 3 semanas y en celeste (D1) paclitaxel semanal.<sup>28</sup>

**Figura 8. Diferencias en la SLE según cada tratamiento administrado en la subpoblación de pacientes con tumores TN**



Referencias: En rojo (P3) paclitaxel cada 3 semanas, en amarillo (P1) paclitaxel semanal, en azul punteado (D3) docetaxel cada 3 semanas y en celeste (D1) paclitaxel semanal.<sup>28</sup>

que el agregado del bevacizumab a la quimioterapia de base no puede ser recomendado en el tratamiento adyuvante.<sup>29</sup>

## TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se utiliza para el tratamiento del cáncer localmente avanzado con el objetivo de lograr una cirugía conservadora o para pacientes que tienen contraindicada la cirugía al momento del diagnóstico. Además, otra ventaja de esta terapia es que permite evaluar la quimiosensibilidad a distintos agentes en particular.

Lo llamativo en la investigación de los fármacos a utilizar en cada terapia es que, a diferencia de la adyuvante donde principalmente se evalúa el tiempo libre de enfermedad/recurrencia, en la neoadyuvante se puede evaluar directamente el impacto de los fármacos sobre la respuesta patológica completa (RPC). Si bien dicho beneficio predeciría la sobrevida en la etapa adyuvante, aún no está completamente establecido, por lo que se debe tomar con cautela la relación entre la RPC y la sobrevida.<sup>30</sup>

A pesar de la gran cantidad y diversidad de estudios, aún no se encuentra totalmente establecido el tratamiento estándar neoadyuvante. Quedan pendientes interrogantes como el rol de los platinos, la quimioterapia de base óptima y los beneficios del tratamiento luego de la cirugía.

Teniendo en cuenta que actualmente las terapias de base más utilizadas para la quimioterapia neoadyuvante son AC+taxanos o CMF, a continuación se abordarán aquellas drogas que se encuentran principalmente en estudio o en sus inicios de aplicabilidad.

### Platinos y bevacizumab

Los tumores asociados a mutación del BRCA 1/2 difieren de los cánceres no hereditarios en cuanto al grado tumoral, apariencia histológica y presencia de otras mutaciones somáticas que puedan estar asociadas. El 80% de los cánceres de mama relacionados con mutación del BRCA son TN, y, a su vez, el 20% de los tumores TN se asocian a mutación del BRCA.<sup>31</sup>

BRCA 1 y BRCA 2 son genes supresores de tumores encargados de codificar proteínas que intervienen en la reparación del ADN de doble cadena a través de la vía de la recombinación homóloga. Es fundamentalmente en este sector donde actualmente las investigaciones se están llevando a cabo.<sup>31</sup>

Debido a la presencia de dicho déficit en la reparación celular, comenzaron a estudiarse tratamientos con drogas citotóxicas, como son los platinos.

Su utilización comenzó recién alrededor del año 2006. Uno de los primeros estudios que evaluaron su uso reclutó un total de 10 pacientes con cáncer de mama Triple Negativo Estadios I a III y presencia de mutación del BRCA. Su objetivo primario fue evaluar la tasa de RPC. Cumplieron tratamiento neoadyuvante con 4 ciclos de cisplatino cada 21 días; luego la totalidad de las pacientes realizaron mastectomía y vaciamiento axilar y, posteriormente, tratamiento adyuvante con adriamicina y ciclofosfamida. El 90% de las pacientes, es decir 9 de las 10 pacientes, obtuvieron una RPC.<sup>32</sup>

Luego, de un registro de 6.903 pacientes, se identificaron 102 portadoras de una mutación del BRCA que fueron tratadas con neoadyuvancia. El 24% de las mismas obtuvo RPC. La RPC fue del 7% en las que habían sido tratadas con CMF, del 8% en las que recibieron doxorrubicina y docetaxel, del 22% de las tratadas con AC o FAC y del 83% de las que recibieron cisplatino. Concluyeron, entonces, que las terapias neoadyuvantes en pacientes con mutación del BRCA tenían mayor tasa de RPC cuando recibían AC o platinos.<sup>33</sup>

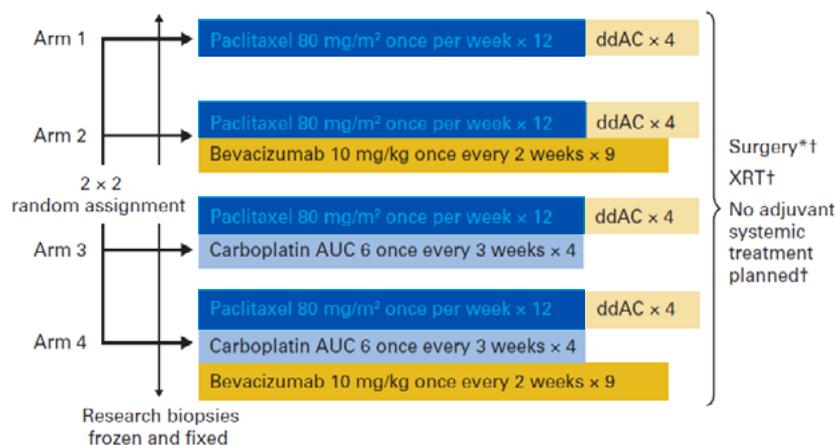
Aproximadamente un tercio de las pacientes con tumores TN logran una RPC con el tratamiento neoadyuvante estándar.

Se llevó a cabo un estudio randomizado Fase II para evaluar el impacto de la misma agregando carboplatino y/o bevacizumab (CALGB 40603-Alliance). Se reclutaron 443 pacientes con Estadios II a III para paclitaxel 12 ciclos semanales seguido de doxorrubicina y ciclofosfamida cada dos semanas por 4 ciclos y se randomizaron para recibir carboplatino concurrente cada 3 semanas por 4 ciclos y/o bevacizumab cada 2 semanas por 9 ciclos (Figura 9). Se evaluó la RPC.

Respecto del objetivo primario (RPC en la mama), se han visto mayores

tasas de RPC con la utilización de ambos agentes. El 60% de las pacientes que recibieron carboplatino lograron una RPC en la mama comparado con un 46% de las que no lo recibieron (OR 1,76;  $p < 0,0018$ ). Las pacientes que recibieron el régimen con bevacizumab tuvieron una RPC en la mama del 59% vs 48% de las que no lo recibieron (OR 1,58;  $p < 0,0089$ ). El 4to brazo de tratamiento (las pacientes que recibieron carboplatino+bevacizumab) fue el que tuvo la mayor tasa de RPC (67%), sin interacciones significativas entre sus efectos.

Figura 9. Se muestran los 4 brazos de tratamiento incluidos en el *trial*<sup>35</sup>



Con respecto al objetivo secundario (RPC en mama y axila), también se vieron mayores tasas de RPC con el empleo de ambos agentes. Con la utilización de carboplatino, se obtuvo una mayor RPC en mama y axila: de un 41% a un 54% (OR 1,71;  $p=0,002$ ); sin embargo, con el bevacizumab no se vieron los mismos incrementos en la tasa de RPC (52% vs 44%), sin tener diferencias estadísticamente significativas. De todas formas, en el 4to brazo de tratamiento es donde se observaron nuevamente las mayores tasas de RPC en mama y axila: 60%.

Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron trombocitopenia y neutropenia Grado 3 con el carboplatino y mayores eventos de HTA, tromboembolismos, infecciones, sangrados y complicaciones postoperatorias con el bevacizumab.<sup>34</sup>

Si bien en este estudio se han visto mayores tasas de RPC con la utilización de carboplatino y bevacizumab agregados al tratamiento de base en tumores TN Estadios II a III, no se conocen todavía sus impactos sobre la SLE y la SG, por lo que no se recomiendan aún de rutina en la práctica clínica, más allá, obviamente, de sus efectos adversos esperados. Se deberían estudiar dichas terapias en grupos de pacientes más definidos, estratificarlos por grupos de riesgo, analizar si los platinos deberían administrarse como monoterapia o combinados con AC, su dosis de administración e intervalos, etcétera.

Posteriormente se realizó el análisis en la sobrevida, donde se vio que el agregado de carboplatino no tuvo un impacto sustancial. El beneficio absoluto de la SLE a los 3 años agregando carboplatino fue del 4,9% (76,5% vs 71,6%. HR 0,84; IC 95% 0,58-1,22;  $p=0,36$ ). Las diferencias en la SG tampoco fueron significativas con un 81,9% en las pacientes que recibieron carboplatino vs 84,6% en las que no lo recibieron (HR 1,15; IC 95% 0,74-1,79;  $p=0,53$ ).<sup>35</sup>

Sin embargo, dichos resultados generaron conflictos con los del estudio Gepar-Sixto (Fase II). El mismo randomizó 595 pacientes con cáncer de mama TN y HER2 positivo en Estadios II a III no metastásico a recibir tratamiento de base con paclitaxel y doxorubicina liposomal. Las pacientes con tumores TN recibieron, además, bevacizumab, y los HER2 recibieron trastuzumab y lapatinib. Se dividió a las pacientes en dos grupos de las cuales 295 recibieron además tratamiento con carboplatino semanal y 299 pacientes no lo recibieron.

El objetivo primario fue evaluar la RPC tanto en mama como en axila. El 43,7% de las que recibieron carboplatino obtuvieron RPC, mientras que en el grupo que no lo recibió la RPC fue del 36,9% (OR 1,33; IC 95% 0,96-1,85;  $p=0,10$ ). Teniendo en cuenta las pacientes con tumores TN, el 53,2% de las que recibieron carboplatino lograron una RPC vs el 36,9% de las que no lo recibieron ( $p=0,005$ ).

Al igual que con el estudio previamente mencionado, los efectos adversos ocurrieron con mayor frecuencia en aquellas pacientes que recibieron carboplatino vs las que no lo recibieron (Grados 3 y 4 de neutropenia, anemia, trombocitopenia, diarrea, etc.), implicando mayores tasas de discontinuación (48% vs 39%).

En conclusión, se observó una mayor tasa de RPC en pacientes a las que se les agregó terapia con carboplatino a la de base (antraciclina y taxanos), constatándose un incremento absoluto en la tasa de RPC del 16%, que se traduce en un beneficio absoluto del 9,7% en la SLE a 3 años (85,8% vs 76,1%, HR 0,56; IC 95%, 0,33-0,96).<sup>36</sup>

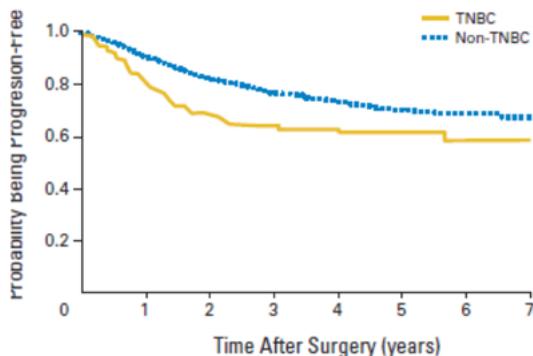
Habiendo evaluado estos últimos 2 estudios, la decisión de agregar o no carboplatino al tratamiento de base debería ser individualizada. Si bien los Hazard Ratio sugieren beneficio de su uso, su pequeño valor sugeriría que muchas pacientes responderían bien al tratamiento de base, evitándose el efecto adverso de los platinos.

Otro estudio que ha evaluado la utilización del bevacizumab, randomizó 1.948 pacientes para recibir terapia neoadyuvante con epirubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel con o sin terapia concomitante con bevacizumab. Las tasas de RPC fueron del 27,9% vs 39,3% en 663 pacientes con subtipo TN.<sup>37</sup>

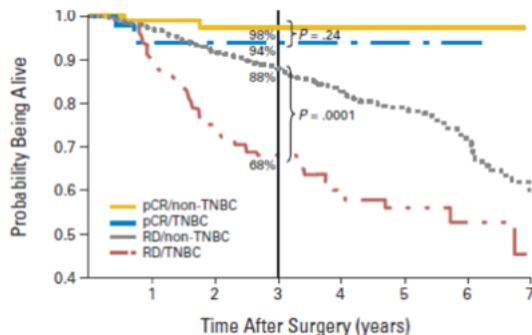
Un reciente estudio también evaluó el uso de carboplatino en conjunto con el veliparib (Inhibidor del PARP). Este último es uno de los agentes que se está implementando actualmente para situaciones en donde se presente el conocido déficit de la reparación del ADN: recombinación homóloga. El mismo es un estudio Fase II que randomizó pacientes para recibir carboplatino y veliparib agregado al tratamiento de base (taxanos x12 y AC) vs pacientes que recibieron únicamente la quimioterapia de base. En las pacientes con tumores TN, observaron que la RPC fue del 51% vs 26%, con efectos adversos similares a los estudios descriptos anteriormente. Obviamente, dicho estudio carece de la posibilidad de diferenciar la potencialidad del beneficio entre el carboplatino y el veliparib.<sup>38</sup>

Posteriormente, se llevó a cabo el Brightness Study, donde se evaluó el tratamiento neoadyuvante con 3 brazos de tratamiento incluyendo AC y paclitaxel: uno recibió veliparib junto con carboplatino, otro carboplatino y el tercero únicamente la quimioterapia de base. Lo que observaron fue que no hubieron diferencias en las tasas de RPC entre los primeros dos grupos (53,2% vs 57,5%), pero a la vez fueron los que mayor tasa de RPC tuvieron en comparación con el grupo de control (31%;  $p < 0,001$  en los dos grupos que recibieron carboplatino). De esta forma, uno podría deducir que los beneficios sobre la RPC se deben principalmente al carboplatino. Aún quedan pendientes los *outcomes* de la sobrevida del presente estudio.<sup>39</sup>

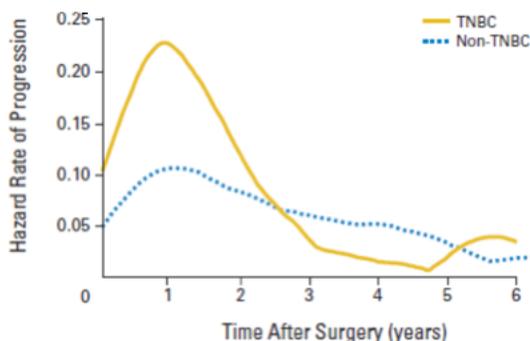
**Figura 10. Proporción de pacientes con tumores TN que permanecieron libres de enfermedad vs tumores no TN<sup>41</sup>**



**Figura 11. SG en función de la RPC y de la enfermedad residual (RD) y subtipos Triple Negativos vs otros subtipos<sup>41</sup>**



**Figura 12. Hazards en función de la SLE en tumores TN vs no TN<sup>41</sup>**



## RPC como predictor de sobrevida

Si bien los tumores TN cuentan hoy en día con el subtipo de mayor mortalidad, se ha demostrado que con el tratamiento neoadyuvante existen mejores tasas de respuesta patológica completa (RPC) en estas pacientes en comparación con los luminales (28-30% vs 6,7%), lo que llamamos “Respuesta paradójal”.<sup>40</sup>

Uno de los estudios más grandes, que tuvo como objetivo comparar las respuestas a la neoadyuvancia y la sobrevida según el subtipo tumoral, reclutó 1.118 pacientes en un período comprendido entre 1985 y 2004 en el MD Anderson Cancer Center.<sup>41</sup> El 23% de las pacientes tenía tumores TN y el 77% restante fueron designadas como tumores no TN. De todas estas pacientes, el 15% logró una RPC, comparado con un 85% que tuvo enfermedad residual. Se observó que las tasas de RPC eran mayores en tumores TN que en los no TN (22% vs 11%; OR 1,53; IC 95%, 1,03-2,26; p= 0,034). En lo que respecta a la sobrevida, las pacientes con tumores TN tuvieron menor SLE y menor SG que los no TN, siendo al año, a los tres y a los 5 años del 81%, 63% y 61% en cuanto a la SLE y del 90%, 74% y 64% en cuanto a la SG para los tumores TN. (En comparación, los tumores no TN tuvieron a los 3 años una SLE del 76% y una SG del 89%). (Figura 10)

Aquellas pacientes con tumores TN y enfermedad residual luego de la neoadyuvancia tuvieron significativamente menor sobrevida global que los otros subtipos: HR 1,5; p<0,0001. De todas formas, cuando se lograba la RPC, las pacientes tenían sobrevida similar (TN y los otros subtipos) (Figura 11).

Lo que también pudieron objetivar en este estudio es que el riesgo de recurrencia es altamente tiempo-dependiente, como se demuestra en las curvas del Hazard para los tumores Triple Negativos y no Triple Negativos (Figura 12). El riesgo de recaída y de muerte es dramáticamente peor en los primeros 3 años para los tumores TN, mientras que, pasados los 3 años de seguimiento, las curvas comienzan a acercarse hasta cruzarse, suponiendo mayor riesgo de recaída para los otros subtipos tumorales.

A su vez, las pacientes con tumores TN tuvieron mayores tasas de recurrencia a nivel visceral y tejidos blandos que a nivel óseo, a diferencia de lo que sucede con tumores con expresión de receptores de estrógeno y progesterona. La sobrevida luego de una recurrencia en tumores TN fue también menor que en los otros subtipos.

Como conclusiones de dicho estudio, las pacientes con tumores TN, a diferencia de los otros subtipos, tuvieron mayor tasa de RPC y, por tanto, un pronóstico más favorable. Sin embargo, las que tuvieron enfermedad residual tuvieron menor sobrevida, especialmente en los primeros 3 años del seguimiento.<sup>41</sup>

A su vez, las tasas de RPC varían de acuerdo con el subtipo tumoral dentro de los tumores TN. Se ha realizado un estudio con el fin de evaluar la RPC según los 7 subtipos clasificados por Lehmann *et al.*; se reclutaron 130 pacientes, de las cuales el 28% obtuvo una RPC, y se observó que el subtipo BL1 fue el que obtuvo mayor tasa de RPC, a diferencia de los subtipos LAR y BL2 que fueron los que menor tasa tuvieron (52% vs 10% y 0%). Debido a la pequeña muestra, no se logró el cálculo de la sobrevida en todos los subtipos, pero se vio que las pacientes con subtipo LAR, a pesar de tener baja tasa de RPC, fueron las que mejor sobrevida tuvieron y que el subtipo M fue el de menor sobrevida.<sup>42</sup>

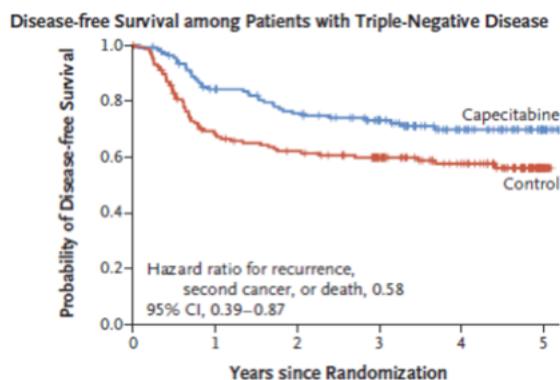
### TRATAMIENTO NEOADYUVANTE-ENFERMEDAD RESIDUAL

Por el momento, no se ha establecido ningún tipo de tratamiento quimioterápico adyuvante para pacientes que hayan tenido enfermedad residual luego de la neoadyuvancia (estándar de cuidado: a partir de febrero de 2018, las guías de la ESMO no indican tratamiento quimioterápico adyuvante ante enfermedad residual luego del tratamiento neoadyuvante).

Como ya se ha mencionado, aquellos tumores que no logran una RPC tienen peor pronóstico que las pacientes que sí la lograron, con un riesgo de recurrencia de entre el 20 al 30%. Por tal motivo, se ha desarrollado el CREATE X trial<sup>43</sup> con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante como monoterapia con capecitabine en pacientes con tumores HER2 negativos y enfermedad residual luego de la neoadyuvancia con antraciclinas, taxanos o ambos. Dicho estudio es multicéntrico, randomizado, de Fase III y se llevó a cabo entre 2007 y 2012 reclutando un total de 910 pacientes. El 50% fueron randomizadas a recibir tratamiento con capecitabine y el grupo restante a control. Observaron que la SLE fue mayor en el grupo que recibió capecitabine vs el grupo control (82,8% vs 73,9% a 3 años y 74,1% vs 67,6% a los 5 años de seguimiento).

La SG fue también mayor en el grupo que recibió capecitabine vs control (94% vs 88,9% a los 3 años y 89,2% vs 83,6% a los 5 años de seguimiento). Entre las pacientes específicamente con tumores TN, observaron que las tasas de SLE fueron del 69,8% para las pacientes que recibieron capecitabine vs el 56,1% para el grupo control. Y la SG fue del 78,8% vs el 70,3% respectivamente. (Figura 13)

Figura 13. SLE en el subgrupo de pacientes con tumores TN<sup>43</sup>



El efecto adverso más frecuente en el uso de esta medicación fue el síndrome mano-pie con el 73,4% (Grado 3 en el 11,1%). Otros efectos adversos menos frecuentes fueron los hematológicos –como trombocitopenia, anemia, neutropenia– y los no hematológicos.<sup>43</sup>

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La decisión adecuada para el tratamiento del cáncer de mama Triple Negativo metastásico es la que se toma luego de discusiones entre el oncólogo y la individualización de cada paciente en particular: presencia o no de comorbilidades, edad, preferencia del paciente, extensión y sitios donde se encuentre la enfermedad, tasa de progresión, etcétera.

El tratamiento estándar es la utilización de un único agente secuencial o la combinación de varios. Existe evidencia de que la utilización de la quimioterapia combinada es de mayor efectividad en aquellas pacientes con tumores de alto riesgo y de rápido crecimiento, sobre todo ante disfunción orgánica. El estándar de primera línea lo forman las antraciclinas con taxanos. La utilización de las antraciclinas como monoterapia ha demostrado una tasa de respuesta del más del 40% con una SLE de aproximadamente 7,5 meses. Cuando se la utiliza en combinación con ciclofosfamida y 5-fluorouracilo, las tasas de respuesta aumentan a un 50% con tiempo medio de progresión de 9,2 meses aproximadamente. Los taxanos tuvieron una tasa de respuesta del 42% y tiempo libre de progresión de 9 meses con el esquema semanal.<sup>44</sup>

De acuerdo con la mayor tasa de pacientes BRCA mutadas en este subtipo y con la asociación del déficit de recombinación homóloga que presentan estas pacientes, se han realizado múltiples estudios prospectivos y retrospectivos con la utilización de platinos. Si bien muchos han observado que dichas pacientes tratadas con platinos (cisplatino o carboplatino) tenían mayores tasas de RPC, no observaron cambios en la sobrevida.<sup>44</sup>

A pesar de la publicación de varios estudios para el tratamiento con platinos, sobre todo en pacientes con mutación del BRCA, el mismo aún no se encuentra estandarizado.

En 2014 se publicó un estudio Fase III, el Triple Negative Trial (TNT), en el que se randomizaron 376 pacientes con cáncer de mama Triple Negativo metastásico o localmente avanzado para recibir docetaxel o carboplatino. No se observaron cambios en las tasas de respuesta entre ambos brazos de tratamiento (35,6% vs 31,4% respectivamente) ni en la SLE (12,3 vs 12,4 meses); pero se observó que para aquellas pacientes con mutación del BRCA hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las que recibieron carboplatino vs docetaxel en la tasa de respuesta (68% vs 33,3%) así como en la SLE (6,8 vs 4,8 meses).<sup>45</sup>

J. O'Shaughnessy *et al.* realizaron un metaanálisis de 3 estudios randomizados (E2100, AVADO y RIBBON-1) para evaluar la efectividad del bevacizumab vs quimioterapia de base (antraciclinas, taxanos y/o capecitabine) en tumores Triple Negativos metastásicos. La SLE fue de 6,7 a 9,2 meses para los grupos que habían recibido bevacizumab (HR 0,64;  $p < 0,0001$ ), sin diferencias estadísticamente significativas en la SG. La tasa de sobrevida al año fue del 81,6% vs 76,5% respectivamente.<sup>46</sup>

Como ya hemos mencionado, también evalúan la utilización de platinos y bevacizumab el Alliance y el GepearSixto.

## OTRAS TERAPIAS

En lo que respecta a las investigaciones con los inhibidores del PARP, que actuarían también sobre el déficit de la recombinación homóloga, se llevó a cabo el Olympiad trial (randomizado, Fase III) en donde se randomizaron 302 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo metastásico y portadoras de la mutación del BRCA que hubieran recibido no más de 2 esquemas de quimioterapia previa por enfermedad metastásica. 205 pacientes recibieron olaparib y 97 pacientes recibieron tratamiento estándar (decisión de cada oncólogo: capecitabine, vinorelbine, etc.). La SLE se calculó luego de que el 77,5% de las pacientes falleciera o tuviera progresión de la enfermedad, y se observó que la misma fue significativamente mayor en las pacientes que recibieron el olaparib vs las que no lo recibieron (7 vs 4,2 meses) y que la tasa de respuesta también fue mayor: 59,9% vs 28,8%. Respecto de los efectos adversos de la medicación, particularmente los de Grado 3, fueron más frecuentes en el grupo del tratamiento estándar vs olaparib (50,5% vs 36,6%).<sup>47</sup>

Si bien ha demostrado grandes efectos en la sobrevida de estas pacientes, actualmente es una medicación de gran costo, inaccesible para muchas pacientes, por lo que debería considerarse en cada caso en particular.

A partir de enero de 2018, luego de la publicación del *trial* Olympiad, la FDA aprobó el olaparib para el tratamiento del cáncer de mama HER2 negativo metastásico en pacientes con mutación germinal del BRCA.

## CONCLUSIONES

Resulta difícil resumir en pocas palabras todo lo aquí expuesto y todo lo que todavía falta por abarcar. El cáncer de mama es una patología de alta heterogeneidad, sin mencionar la complejidad de cada subtipo. Debido a su alta incidencia, lo primero que uno analiza cuando se habla del "cáncer de mama" es: ¿cómo tratarlo más efectivamente? Este interrogante es aún más complejo cuando se trata de pacientes con tumores Triple

Negativos. Si bien actualmente la terapia de esta patología ha tenido un enorme progreso, la mira de la investigación se encuentra principalmente en el análisis molecular de su comportamiento: no solo es el comportamiento clínico-histo-patológico sino su expresión genética, y sobre la base de esta última, su interacción con el microambiente. En pocas palabras, queda un mundo por explorar y comprender con el fin de dirigir la terapia específica.

## REFERENCIAS

- Lukong E. "Understanding breast cancer – The long and winding road", *BBA Clinical* 2017; 7: 64-77.
- Zurrida S, Veronesi U. Milestones in Breast Cancer Treatment. *The Breast Journal* 2017; 21 (1): 3-12.
- Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Rlimann B, Senn H & Panel members. "Strategies for subtypes –dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1736-1747.
- Reis-Filho J. Cáncer de mama Triple Negativo. Subclasificación y las implicancias terapéuticas. *Revista Argentina de Mastología* 2013; 32(117): 427-437.
- Anders C, Abramson V, Tan T, MBBS, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. In: American Society of Clinical Oncology, ASCO Educational Book, 2016, 35, pp. 34-42.
- Orban Frontini S, Ulloa Bevacqua A, Arias C *et al.* Cáncer de mama Triple Negativo: evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. *Revista Argentina de Mastología* 2017; 36 (130): 73-86.
- Yam C, Mani S, Moulder S. Targeting the Molecular Subtypes of Triple Negative Breast Cancer: Understanding the Diversity to Progress the Field. *The Oncologist* 2017; 22: 1-8.
- Lehmann B, Bauer J, Chen X *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of Clinical Investigation* 2011; 21(7): 2750-2767.
- Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist* 2016; 21: 1-13.
- Burstein M, Tsimelzon A, Poage G *et al.* Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2014; 21 (7):1-24.
- Freedman G, Anderson P, Li T, Nicolaou N. Local-Regional Recurrence of Triple Negative Breast Cancer after Breast-Conserving Surgery and Radiation. *Cancer* 2009; 115 (5): 946-951.
- Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME *et al.* Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer* 2012; 118: 5463-72.
- Adams S, Demaria S, Goldstein L *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32 (27): 2956-66.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X *et al.* Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *Journal of Clinical Investigation* 2011; 121 (7): 2750-67.
- 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. *Medical Oncology* 2012; 29 (2): 406-10.
- 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.
- Camargo A, Tamburelli M, Frahm I *et al.* ¿Es posible identificar factores pronósticos y predictivos en Cáncer de Mama Triple Negativo? *Revista Argentina de Mastología* 2018; 36 (133): 27-41.

18. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2017; 12 (2): 102-107.
19. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S *et al.* "Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology* 2015; 26 (5): 8-30.
20. Stover D, Winer E. Tailoring adjuvant chemotherapy regimens for patients with triple negative breast cancer. *The Breast* 2015; 24 (2): 1-4.
21. Jackisch C, Harbeck N, Huober J *et al.* 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus – Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. *Breast Care (Basel)* 2015; 10 (3): 211-219.
22. Lebert J, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Current Oncology* 2018; 25 (1): 142-150.
23. Breast Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2018.
24. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV *et al.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *Journal of Clinical Oncology* 1990; 8: 1483-1496.
25. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352: 930-934.
26. Henderson IC, Berry D, Demetri G *et al.* Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *American Society of Clinical Oncology* 2003; 6: 976- 983.
27. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B *et al.* Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 3686-96.
28. Sparano JA, Wang M, Martino S *et al.* Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:1663-1671.
29. Sparano JA, Zhao F, Martino S *et al.* Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 2353-60.
30. Cameron D, Brown J, Dent R *et al.* Adjuvant bevacizumab containing therapy in triple-negative breast cancer (bea-trice): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 933-42.
31. McAndrew N, DeMichele A. Neoadjuvant Chemotherapy Considerations in Triple-Negative Breast Cancer. *The Journal of Targeted Therapies in Cancer* 2018 Autor Manuscript; 1-6.
32. McAndrew N, DeMichele A. Neoadjuvant Chemotherapy Considerations in Triple-Negative Breast Cancer. *The Journal of Targeted Therapies in Cancer* 2018 Autor Manuscript; 6-12.
33. Byrski T, Huzarski T, Dent R *et al.* Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1- positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research Treatment* 2009; 115: 359-363.
34. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T *et al.* Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 375-379.
35. Sikov WM, Berry DA, Perou CM *et al.* Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 13-21.
36. Sikov W, Berry D, Perou C *et al.* Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC+/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). Presented at the 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium December 8-12, 2015; San Antonio, TX. Abstract S2-05.
37. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S *et al.* Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2014; 15: 747-756.
38. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 299-309.

39. Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A *et al.* Adaptive randomization of veliparib–carboplatin treatment in breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 23-34.
40. Geyer CE, O'Shaughnessy J, Untch M *et al.* Phase 3 study evaluating efficacy and safety of veliparib (V) plus carboplatin (Cb) or Cb in combination with standard neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients (pts) with early stage triple-negative breast cancer (TNBC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35.
41. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU *et al.* Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 1796-804.
42. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR *et al.* Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1275-1281.
43. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y *et al.* Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clinical Cancer Research* 2013; 19: 5533-40.
44. Masuda N, Lee S, Ohtani S *et al.* Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376 (22): 2147- 2159.
45. Greenberg S; Rugo H. Challenging Clinical Scenarios: Treatment of Patients With Triple-Negative or Basal-Like Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2010; 10(2): 20-29.
46. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, *et al.* The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer. *Oncology Times* 2015. 37 (4): 42-43.
47. O'Shaughnessy J, Romieu G, Die´ ras V *et al.* Meta-analysis of patients with triple-negative breast cancer from three randomized trials of first-line bevacizumab and chemotherapy treatment for metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28 (15): 1005.
48. Robson M, Seock-Ah M; Senkus E *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England Journal of Medicine* 2017; 377: 523-533.