

Cáncer de mama triple negativo.

Belén De Fazio

RESUMEN

Introducción

Los cánceres de mama triple negativos representan el 10-15% de los tumores de la mama y se caracterizan por presentar un mal pronóstico y evolución. Debido a que son negativos para los receptores hormonales y el receptor Her2, no presentan un tratamiento específico y es la quimioterapia la principal opción de tratamiento.

Objetivos

El objetivo de este trabajo es describir los últimos hallazgos moleculares y genéticos de los tumores triple negativos y la evolución del tratamiento sistémico en estos tumores.

Desarrollo

Debido a la heterogeneidad de los tumores triple negativos y el advenimiento de los estudios genéticos y moleculares, se han realizado numerosos intentos para lograr determinar marcadores biológicos que nos permitan predecir el pronóstico de esta enfermedad. Los últimos hallazgos nos muestran que los triples negativos presentan una amplia variedad de marcadores, que nos podrían permitir determinar las vías metabólicas para establecer terapias dirigidas. Sin embargo, hasta el momento, la herramienta principal en el tratamiento

Residente del área de ginecología y obstetricia
del Sanatorio Güemes.

Correo electrónico: belu.defazio@gmail.com

sistémico sigue siendo la quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos. Existe una variedad de terapéuticas opcionales basadas en las posibles mutaciones genéticas asociadas a los triple negativos, y en el rol del sistema inmune.

Conclusiones

Posiblemente la determinación de blancos moleculares y mutaciones genéticas en el cáncer de mama triple negativo nos permitirá en un futuro determinar blancos terapéuticos para un mejor control de la enfermedad y determinación de su pronóstico.

Palabras clave

Triple negativo, BRCA, neoadyuvancia, respuesta patológica.

I. INTRODUCCION

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer luego del cáncer de pulmón, y es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico a nivel mundial. Constituye el 31% de los tumores malignos en la población; y existen 1.1 millón de casos nuevos a nivel mundial por año. Esta enfermedad es responsable de más de 400.000 muertes anuales¹. Se estima que 1 de cada 8 mujeres que alcancen los 85 años de vida desarrollarán la enfermedad. Su incidencia se ha ido incrementado en un 1 a 2% anual desde los años 60'. En nuestro país, el cáncer de mama también representa la principal causa de muerte en la población femenina, con una tasa ajustada de 27.32 cada 100.000 mujeres por año.¹

Los tumores malignos de la mama presentan diferente pronóstico y evolución, y por lo tanto diferente respuesta al tratamiento implementado. Esta heterogeneidad de la enfermedad nos demuestra que está integrada por varios tipos y subtipos de entidades. Es por esto que no vamos a encontrar dos tumores mamarios genéticamente idénticos que se comporten de la misma manera. A lo largo de los años, se han intentado identificar marcadores que permitieran clasificar a los tumores de mama. Así se descubrieron los receptores hormonales de estrógeno y progesterona y el Her2. Estos hallazgos permitieron, más adelante, identificar tratamientos específicos y así lograr la modificación de su pronóstico en términos de sobrevida y

período libre de enfermedad.² Los cánceres de mama Her2 positivos eran los de peor pronóstico, pero desde el advenimiento de la terapia anti Her2, esto ha cambiado y el peor pronóstico pasó a ser el del tumor triple negativo. El cáncer de mama triple negativo es un grupo heterogéneo de tumores con diferentes formas de agresividad, con ausencia de los receptores hormonales y Her2. Suelen ser de alto grado histológico, clínicamente agresivos y con mayor tendencia a presentar metástasis a distancia comparada con otros subtipos de cáncer de mama. Menos del 30% de las mujeres con tumores triple negativos metastásicos sobrevive más allá de 5 años, y la gran mayoría muere de esta enfermedad a pesar de haber realizado el tratamiento correspondiente.³

Debido a las características biológicas y moleculares de estos tumores, los triple negativos no se benefician con terapias dirigidas como el tratamiento endócrino o los antiHer2, razón por la cual la quimioterapia es la primera elección en el tratamiento sistémico. Esto ha llevado a realizar numerosas investigaciones para encontrar el tratamiento sistémico más adecuado que permita mejorar la supervivencia global y el período libre de enfermedad de estas pacientes. Para lograrlo se han llevado a cabo varios análisis sobre las bases genéticas, moleculares y biológicas de estos tumores, con el fin encontrar vías metabólicas y patrones de comportamiento hacia los cuales dirigir las terapéuticas.²

Este trabajo tiene como principal objetivo describir los últimos hallazgos moleculares y genéticos de los tumores triple negativos y como fue evolucionando el tratamiento sistémico en estos tumores, desde sus inicios hasta la actualidad.

II. DESARROLLO

2.1. Generalidades de los tumores triple negativos

El tratamiento de las pacientes con carcinoma de mama triple negativo (TN) ha sido un gran desafío a lo largo de los años debido a su alta heterogeneidad y variedad de respuesta y evolución ante la terapia implementada.

Este subtipo histológico se presenta en el 10-15% del total de cánceres de mama y afecta más frecuentemente a pacientes menores de 45

Figura 1. Paciente de 30 años del Sanatorio Güemes, que desarrolló un cáncer en la mama izquierda del subtipo triple negativo con gran compromiso local, sin compromiso a distancia.



años.³ En general, como ya mencionamos, suelen presentarse como tumores localmente avanzados, de alto grado histológico, con ganglios linfáticos comprometidos al momento del diagnóstico y suelen ser biológicamente más agresivos (Figura 1).

Aunque, los TN presentan, generalmente, una adecuada respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, tienen mayor riesgo de recurrencia a distancia y peor pronóstico que otros subtipos de cáncer de mama.³ Tienen un riesgo alto de recaída en los primeros 3 a 5 años, con un intervalo libre de enfermedad corto y con un sitio de recurrencia diferente a otros subtipos de cánceres, ya que suele presentarse con compromiso visceral y con alta incidencia de metástasis a nivel del sistema nervioso central (30-45%).³

No existe realmente un consenso para el término 'Triple negativo'. Oakman dió una definición bastante certera de este subgrupo de tumores: *'Es un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea'*⁴. Es a partir de la ausencia de expresión por inmunohistoquímica de los receptores de progesterona, estrógenos y del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano² (HER2) que podemos identificar a los tumores TN. Sin embargo, esto no nos permite explicar la variedad de respuestas frente al tratamiento que presenta estos tumores. Por esta razón, en los últimos años, se han realizado análisis genéticos y biológicos de los tumores TN, para poder tener un mejor entendimiento de su comportamiento y poder, en un futuro, determinar terapias blanco dirigidas a cada subtipo.

2.2. Clasificación molecular en los tumores triple negativos

Con el desarrollo del proyecto del genoma humano y el advenimiento de la tecnología genómica, los microarreglos dieron la posibilidad de conocer y empezar a comprender el perfil molecular de cáncer. Perou y cols. estudiaron los distintos tipos de expresión genética de las células epiteliales del tejido mamario normal y del carcinoma de mama¹. Usando microarreglos de ADN establecieron una primera clasificación molecular del cáncer de mama, y en 2003 Sorlie redefinió la clasificación molecular aplicable a estos tumores.¹

Se puede realizar el perfil genético del cáncer de mama mediante algunas técnicas de microarreglos utilizando grandes o pequeñas

series de genes con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o mediante uso de técnicas de inmunohistoquímica. Clásicamente, a partir del análisis por técnicas de inmunohistoquímica se estableció una clasificación basada en el estudio de patrones de expresión proteica, identificando algunos marcadores como, el receptor de estrógeno, receptor de progesterona, HER2/neu y las citoqueratinas 5/6. A partir de su identificación obtenemos 4 grupos moleculares en el cáncer de mama: Luminales A, Luminales B, Her2/ neu positivos y Basales¹. Este método terminó siendo una alternativa importante en aquellos lugares donde era necesario establecer factores pronósticos que fueran económicos, fáciles y reproducibles.

Los tumores del subtipo basal presentan esta denominación debido al patrón de expresión similar al de las células epiteliales basales y mioepiteliales normales de la mama. Estos tumores no expresan los receptores hormonales, de estrógeno y de progesterona, ni el Her2, pero si expresan citoqueratinas 5, 6 y 17. Es por esto que, ante la ausencia de identificación de los receptores por inmunohistoquímica, a este subtipo también se lo denominó 'triple negativo'. Sin embargo, no hay que confundir estos dos conceptos, ya que no deberían utilizarse como sinónimos. Existen algunos tumores TN que no expresan todos los marcadores propios de las células basales de la mama (CK 5/6/17), por lo que no deberían considerarse tumores basales.²

Por tal motivo es fundamental un análisis genético, molecular y biológico más exhaustivo para comprender la complejidad de estos tumores e identificar factores moleculares que pueden ser utilizados para una terapia dirigida. A lo largo de los últimos años se realizaron numerosos estudios con el fin de encontrar marcadores biológicos en este tipo de tumores. Algunos de ellos son, por ejemplo, el receptor de membrana EGFR/HER1, el cual se expresa al menos en el 60% de los TN y por lo que podría ser utilizado como blanco molecular terapéutico.⁵ Así mismo, otros potenciales blancos moleculares a tener en cuenta son la expresión de la proteína mitógena activada por la vía de las quinasas (MAP quinasas) y la proteína programmed death-ligand 1 (PDL1).⁶

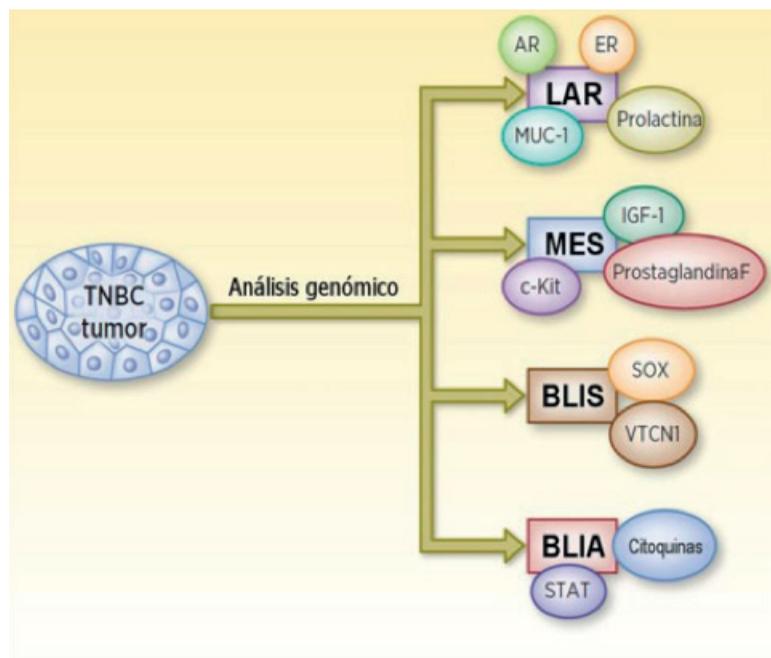
Nuevos Subtipos moleculares de los Triple Negativos

En el 2011 Lehmann y cols. establecieron una nueva clasificación dentro de los triple negativos a partir del análisis de la expresión genética de este subtipo de tumores.⁷ Se identificaron 6 subgrupos: Basal-like 1 (BL1), Basal-like 2 (BL2), Inmunomodulador (IM), mesenqui-

mal (M), mesenquimal stem-like (MSL) y el receptor de andrógenos luminal (LAR).⁷

El subtipo BL1 se caracteriza por estar enriquecido de elementos que favorecen la división y proliferación celular, asociados a una elevada expresión de Ki67, lo que podría sugerir que tienen una adecuada respuesta a la quimioterapia. El BL2 involucra las señales de las vías de factores de crecimiento y de las vías de glucólisis y gluconeogénesis. El subtipo IM se encuentra enriquecido por procesos inmunitarios celulares como presentación de antígenos y señalización a través de citoqueratinas. El tipo M y el MSL se encuentran involucrados en vías para la motilidad y diferenciación celular y, por último, el tipo LAR está implicado en la síntesis de andrógenos y en la regulación hormonal, con la característica de tener un patrón de expresión genética similar al de las células luminales.⁷

Figura 2. Clasificación de los cuatro subtipos de tumores triples negativos descriptos con los marcadores biológicos característicos de cada uno.⁹

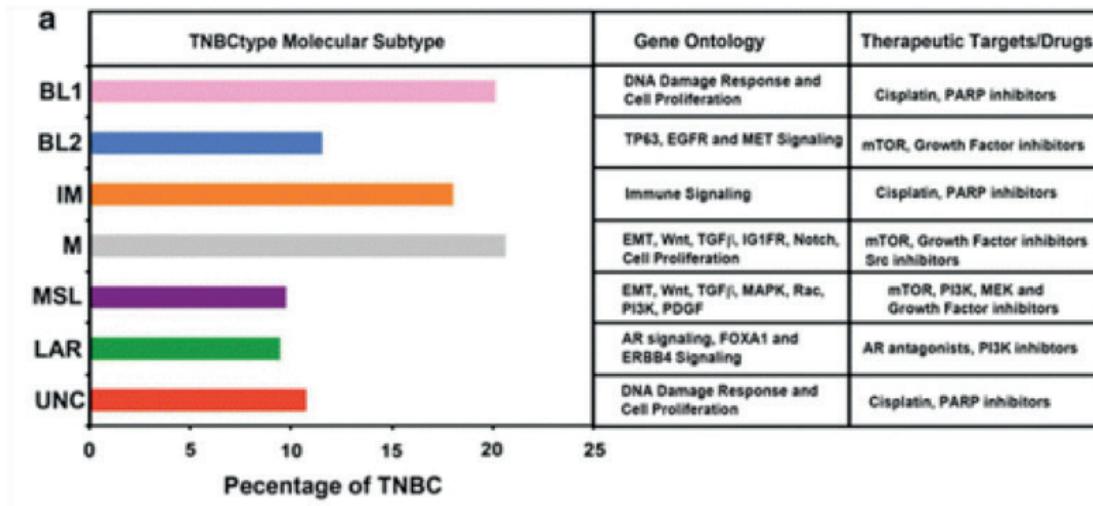


A partir de esta clasificación se realizó una nueva revisión en el 2015 por Burstein y cols. teniendo en cuenta los diferentes tipos de factores moleculares que estos tumores expresaban, y así establecieron cuatro subtipos: Subtipo 1 que incluye a los LAR, Subtipo 2 que incluye a los dos grupos mesenquimales de la primera clasificación (MES), Subtipo 3 que incluye a los Basal-like inmunosuprimidos (BLIS) y el Subtipo 4 que incluye a los Basal-like inactivados y algunos de los tumores inmunomoduladores de la clasificación de Lehmann (BLIA).^{8,9} (Figura 2).

Estos avances en la identificación de los subtipos moleculares de los tumores triple negativos, se han realizado con el objetivo de establecer vías metabólicas y 'drivers' oncogénicos involucrados, que sean potenciales blancos para terapias dirigidas. Como podemos observar en la Figura 3⁹,

donde se describe en cada subtipo molecular de la clasificación de Lehman, los genes involucrados y la posible terapéutica a implementar en cada uno.

Figura 3. Diferentes subtipos moleculares de la clasificación de Lehman con los marcadores biológicos involucrados en cada uno y la posible terapéutica a implementar.⁹



Estos avances en la identificación de los subtipos moleculares de los tumores triple negativos, se han realizado con el objetivo de establecer vías metabólicas y ‘drivers’ oncogénicos involucrados, que sean potenciales blancos para terapias dirigidas. Como podemos observar en la Figura 3⁹, donde se describe en cada subtipo molecular de la clasificación de Lehman, los genes involucrados y la posible terapéutica a implementar en cada uno.

2.3. Gen BRCA en tumores triple negativos

El cáncer hereditario de mama representa el 5-10% del total de los cánceres de mama. Aquellos con mutaciones en los genes BRCA presentan un 40-60% más de probabilidad de desarrollar dicho cáncer. Y es por esto que la identificación de estas mutaciones ha sido utilizada como factor pronóstico de la enfermedad.¹⁰ Estudios con microarreglos y con técnicas de inmunohistoquímica han revelado que entre un 80 y un 90% de los tumores mamarios con mutaciones germinales en BRCA 1 son triple negativos.¹¹ Se pueden encontrar principalmente en pacientes con tumores del subtipo Basal-like a edades tempranas.¹²

El BRCA-1 es un gen supresor de tumores que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada. La proteína del BRCA1 forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN, por lo que su mutación resulta en una inestabilidad en el genoma y por lo tanto predispone a la carcinogénesis. Es por esta razón, que se han investigado las vías involucradas al BRCA para lograr establecer

terapias dirigidas, tales como los inhibidores del PARP, inhibidores de EGFR y de c-Kit, entre otros.¹³

Por todo lo anteriormente descripto, es que se encuentra recomendado el testeo de las mutaciones germinales de estos genes en pacientes menores de 60 años que presenten tumores TN.¹⁴ Esto permite, también, obtener un tiempo prudente para evaluar la posible terapéutica dirigida, tal como podría ser una mastectomía contralateral de disminución de riesgo.

2.4. Tratamiento en tumores triple negativos

Como ya hemos mencionado, comparado con los otros subtipos tumorales, los Triple Negativos presentan escasas opciones de tratamiento. Esto es debido a que este conjunto de tumores no expresa receptores hormonales ni Her2, por lo que no responden a las terapias antiHer2 ni al tratamiento endócrino. Por lo tanto, la quimioterapia es el estándar de tratamiento para los TN. Las drogas de elección recomendadas para el tratamiento quimioterápico son las antraciclinas (A), como la doxorrubicina y la doxorrubicina liposomal en combinación con otras como la ciclofosfamida o el 5-fluorouracilo, y los taxanos (T) como el docetaxel o paclitaxel.¹⁴ Otras de las drogas también utilizadas son la capecitabina y gemcitabina, y algunos platinos como el carboplatino, entre otros.¹⁴

En esta primera parte describiremos el mecanismo de acción de los taxanos y las antraciclinas por ser utilizadas en el tratamiento sistémico estándar en este grupo de tumores. Detallaremos cuáles son sus aplicaciones en las diferentes opciones terapéuticas, neoadyuvancia y adyuvancia, y los estudios que validan su uso. A su vez, serán descriptas algunas de las terapias que actualmente se encuentran en estudio y que podrían llegar a mejorar el pronóstico y la sobrevida en esta enfermedad.

Taxanos

El mecanismo de acción asociado a los taxanos es principalmente por la inhibición de la despolimerización de los microtúbulos de la célula, y así evita la correcta formación del huso al momento de la mitosis, forzando a la célula a detenerse en la etapa de la prometafase e inhibe la división celular. La acción antitumoral de los taxanos también incluye la activación de macrófagos y la inducción a la apoptosis. Uno de los taxanos con mayor potencia antitumoral, es el docetaxel.¹⁵

A partir del análisis genético molecular de los tumores Triple Negativos, podemos decir que los subtipos Basal-like (principalmente los BL1) son notoriamente más sensibles a los antimitóticos que el resto de los subtipos (MSL y LAR) y por lo tanto presentan una alta respuesta a la quimioterapia con taxanos.¹⁵ Esto podría deberse a que presentan una alta activación de genes relacionados con la proliferación celular y la reparación del ADN.

Antraciclinas

Las antraciclinas, como la doxorrubicina, son un grupo de drogas derivadas de la bacteria *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Son utilizadas para el tratamiento de una amplia gama de tumores de diferentes estirpes de numerosos tipos de tejidos, entre ellos el cáncer de mama. Estas drogas presentan cuatro mecanismos de acción principales: inhiben la síntesis de ADN y ARN modificando los pares de bases durante el proceso, inhiben a la enzima topoisomerasa II, generan radicales libres que dañan las estructuras celulares y altera la conformación de las histonas en la cadena de ADN¹⁵. El uso de estas drogas no ha mostrado diferencias significativas entre los diferentes subtipos, pero ante su combinación con los taxanos se evidenció una mejor respuesta patológica en los subtipos BL1.¹⁶

Tratamiento neoadyuvante

Definimos a la neoadyuvancia como el tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño tumoral antes de la realización de la cirugía. Los principales objetivos de la neoadyuvancia son la evaluación de la respuesta in vivo de las drogas utilizadas y la búsqueda de una respuesta patológica completa (pCR).

Cortazar P. en 2014, en su estudio CTNeoBC, mostró que los tumores triple negativos son los que presentan mejor respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante. Aunque la respuesta patológica completa es un importante factor pronóstico de la enfermedad, no se pudo demostrar con certeza que la respuesta patológica completa mejoraría la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad.¹⁷

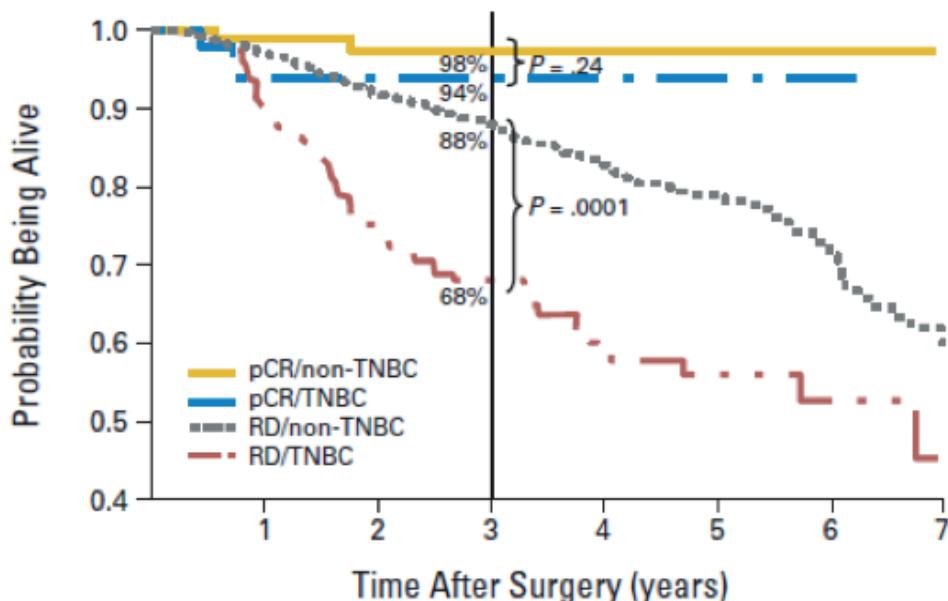
Uno de los beneficios más relevantes asociados al tratamiento quimioterápico neoadyuvante es que permite planificar una estrategia para la terapia adyuvante. De esta manera, a las pacientes de alto riesgo podríamos ofrecerle un tratamiento temprano evitando la diseminación del tumor sin demora. Estas pacientes son aquellas que presentan tumores mayores o iguales a 2 cm de diámetro sin compromiso axilar o que tienen ganglios positivos independientemente del tamaño tumoral.¹⁴

La importancia de la Respuesta Patológica en los tumores Triple negativos

El resultado de la neoadyuvancia en los tumores TN es fundamental para evaluar el pronóstico de la enfermedad y planificar la terapéutica posterior como mencionamos anteriormente. Es por eso que en este apartado explicaremos la importancia de una pCR en este subtipo de tumores.

Los tumores triple negativos presentan una respuesta a la quimioterapia mayor que el resto de los subtipos tumorales de la mama. Esto fue demostrado en un estudio realizado en 2008 por Liedtke C et al, en el que se evaluó la respuesta pCR en pacientes con tumores triple negativos y se las comparó con la pCR en pacientes no TN; todas recibieron el esquema de quimioterapia estandar.¹⁸ Las pacientes TN habían obtenido un pCR 22% ($p < 0.001$) en comparación con las no TN que obtuvieron un 11% de pCR ($p < 0.006$). Sabemos que los tumores TN, debido a sus características biológicas, presentan menor sobrevida global y periodo libre de enfermedad (PLE). Sin embargo, cuando se los comparó con los otros subtipos, los TN que obtuvieron una respuesta patológica completa no presentaron diferencias significativas en la tasa de sobrevida global (95% $p < 0.001$ en los no TN vs 94% $p = 0.024$ en los TN). Contrariamente, cuando evaluaron por separado a aquellas pacientes que habían presentado enfermedad residual luego de un tratamiento neoadyuvante completo, se observó un descenso importante en la sobrevida global en las pacientes con TN (88% no TN vs 68% TN, $p < 0.001$) (Figura 4).¹⁸

Figura 4. Sobrevida global en pacientes TN con enfermedad residual, del estudio.¹⁸



Es por esto que existen grandes esfuerzos por mejorar las terapéuticas actuales y encontrar nuevos tratamientos con el objetivo lograr un adecuada pCR en estos tumores. Sigue siendo un desafío lograr demostrar, desde el punto de vista estadístico, la correlación entre la pCR y la sobrevida global y PLE en pacientes con este subtipo de tumores.¹⁶

Antraciclinas y Taxanos

Es bien conocido que la terapia neoadyuvante estándar en la actualidad es la realizada con Antraciclinas y taxanos. Los posibles esquemas a realizar con estas drogas son: AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) con densidad de dosis- paclitaxel por 12 sesiones, AC con densidad de dosis-paclitaxel semanal o Ciclofosfamida- docetaxel, con preferencia por las dos primeras.¹⁴ En la próxima sección de este trabajo, sobre el tratamiento adyuvante, se explicará cómo es que se han establecido estos esquemas de tratamiento y en que consiste la administración de las mismas con densidad de dosis. Ahora nos concentraremos en cómo se ha ido modificando la forma de administración de estas drogas sobre todo en la neoadyuvancia.

Se han realizado estudios evaluando la forma de administración de las antraciclinas y taxanos, pudiendo administrarse en forma secuencial como concomitante. Uno de los estudios realizados fue el NSABP B30 en el 2010, el cual tenía como objetivo primario determinar si existía alguna diferencia en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global si la forma de administración de dichas drogas era secuencial o concurrente.¹⁹ Se implementaron tres esquemas de tratamiento, a un total de 1700 pacientes en estadios iniciales: doxorrubicina-docetaxel, ACT secuencial y ACT concurrente. Lo que se evidenció fue que los pacientes que recibieron el esquema secuencial presentaron una mejoría del 4% en la sobrevida libre de enfermedad (16% secuencial vs 12% concurrente; $p=0.01$) y un 4% en la sobrevida global (83% secuencial vs 79% concurrente, $p=0.03$). También, se evidenció que la administración secuencial de ACT se encuentra asociado a una menor tasa de efectos adversos, fundamentalmente la toxicidad hematológica como la mielosupresión. Por esto, se propone que el tratamiento secuencial de antraciclinas y taxanos puede ser más beneficioso que el concomitante.

Otra de las propuestas para la forma de administración de estas drogas ha sido la posible omisión de las antraciclinas en el tratamiento quimioterápico de tumores triple negativos en estadios tempranos. Uno de los estudios que evaluó esta posibilidad fue el ABC trial reali-

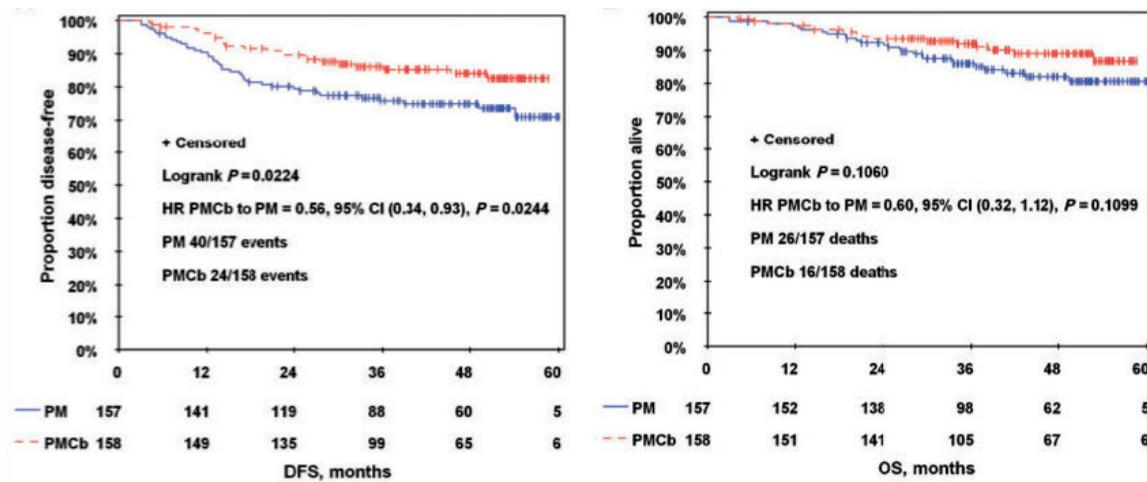
zado por Blum J. et al en 2017, quienes evaluaron, a partir de dos ramas con 1000 pacientes cada una, la respuesta a la quimioterapia con y sin doxorrubicina (Doxorrubicina + ciclofosfamida+ docetaxel vs Docetaxel+ ciclofosfamida). El objetivo primario fue determinar si existía alguna diferencia en la sobrevida libre de enfermedad entre ambos grupos.²⁰ Lo que se evidenció fue que el periodo libre de enfermedad entre ambas ramas había sido similar (88.2% TC vs 90.7% ACT, $p=0.04$). Sin embargo, aquellas que no habían recibido antraciclinas habían tenido menor tasa de efectos adversos asociadas a las mismas. Es por esto que, aunque no es el tratamiento estándar, podría considerarse no utilizar antraciclinas en la quimioterapia en pacientes con tumores triple negativos sin compromiso axilar en estadios tempranos de la enfermedad.

Rol de los Platinos

Uno de los tratamientos en estudio en la actualidad ha sido la Neoadyuvancia con drogas pertenecientes al grupo de los platinos. Estas drogas, como el carboplatino, tienen como mecanismo de acción formar enlaces con los componentes del ADN resultando en la alteración de la configuración tridimensional, produciendo errores en la transcripción y en la replicación celular. Su efecto adverso más frecuente y relevante es la nefrotoxicidad, por lo que es importante una adecuada hidratación y control de la función renal de los pacientes que reciben estas drogas.

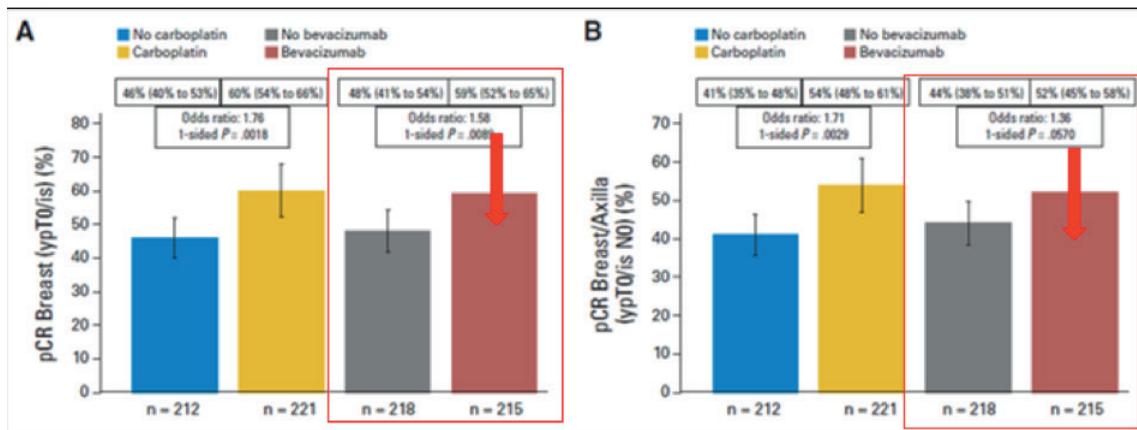
Los platinos han sido estudiados en este grupo de tumores para evaluar la pCR post-neoadyuvancia y si esta tiene impacto sobre la sobrevida global y el PLE. Uno de los trabajos realizados fue el GeparSixto realizado en 2014 por Von Minckwitz G et al.²¹ El objetivo primario de dicho estudio fue evaluar el efecto en la respuesta patológica de los tumores TN y Her2+ no luminales, en la neoadyuvancia con carboplatino luego de la doxorrubicina y el paclitaxel. Se establecieron dos ramas de tratamiento con 290 pacientes en cada una, donde una rama realizó neoadyuvancia con carboplatino + AT y otra solamente con AT. Al momento de evaluar la pCR, se vio que aquellos con tumores TN que recibieron tratamiento con carboplatino presentaron un aumento del 16% de la misma en relación al grupo que no lo había recibido. Sin embargo, no fue hasta el 2018 cuando se publicaron los últimos resultados de dicho estudio en relación al impacto sobre la sobrevida global y PLE de estas pacientes.²² El PLE fue 10% mayor en las pacientes TN que recibieron tratamiento con carboplatino comparado con las que no (86.1% vs 75.8%, $p=0.02$). Mientras que la sobrevida global fue solo un 6% mayor en las TN (92% vs 86%, $p=0.01$) (Figura 5).

Figura 5. Sobrevida global y PLE en pacientes TN tratadas con platinos en el estudio GeparSixto.²²



De todas formas, este no fue el único estudio que evaluó el uso de carboplatino en la Neoadyuvancia de estas pacientes. El CALGB 40603 fue un trabajo realizado en 2015 por Sikov W. et al. cuyo objetivo primario fue determinar el efecto del carboplatino en la pCR en tumores TN.²³ Ellos también demostraron que la adición de este platino aumentaba la pCR en aquellos con tumores TN (60% vs 46%, p=0.018). Sin embargo, detectaron que existía una tasa de efectos adversos, significativamente alta en a las pacientes que lo recibieron (36% sin carboplatino vs 50%, recibieron carboplatino, p=0.012) (Figura 6). La toxicidad hematológica fue la que principalmente se detectó. Contrariamente a lo descrito en el estudio de GeparSixto, no encontraron un impacto significativo en la sobrevida global y PLE en aquellas que realizaron el esquema con carboplatino. Es por esto que, aunque se haya demostrado el impacto en la pCR que tiene el uso de platinos durante la Neoadyuvancia, la toxicidad que producen y la falta de demostración adecuada del impacto sobre la sobrevida global y PLE hace que no sea considerado tratamiento estándar en la actualidad. Pero sí podría ser considerado como una terapia alternativa

Figura 6. Respuesta patológica completa en TN tratadas con carboplatino, con y sin compromiso axilar, en el estudio.²³



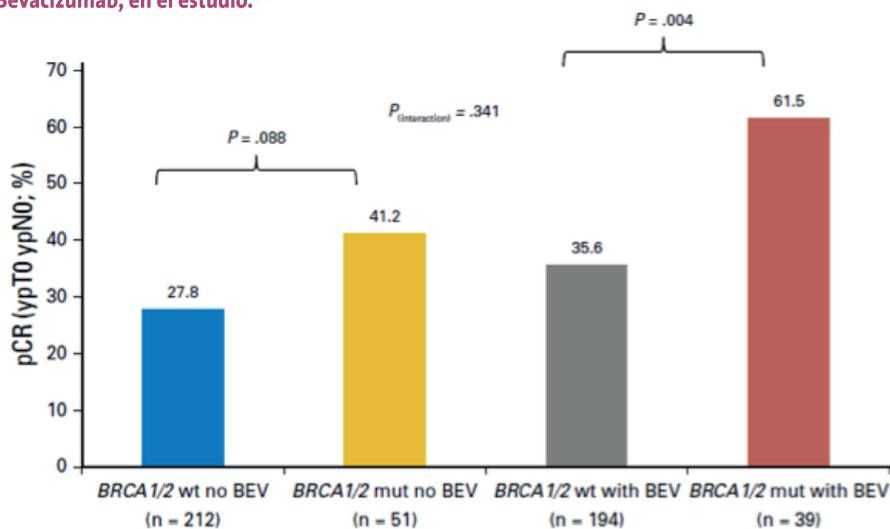
Terapia en pacientes con mutaciones BRCA

Como mencionamos previamente, las pacientes con tumores triples negativos tienen mayor probabilidad de presentar algún tipo de mutación en los genes BRCA, sobre todo en BRCA1.¹¹ Estos genes están asociados a la reparación del ADN, por lo que, ante una falla en su expresión, se alteraría la estabilidad de la doble cadena. Por esto, es que los tumores con estas mutaciones podrían ser más sensibles al tratamiento quimioterápico con drogas que tengan como finalidad el daño directo del ADN. Un ejemplo son los platinos. Varios estudios tuvieron como objetivo el análisis de posibles terapias aplicables a pacientes con mutaciones en los genes BRCA. Uno de ellos fue el metaanálisis de Poggio et al. en el 2018, el cual es considerado uno de los estudios pivotaes que demostró el beneficio de los platinos en la Neoadyuvancia.²⁴ En este metaanálisis se evaluaron 12 estudios randomizados que analizaron el rol de los platinos en la quimioterapia neoadyuvante de los TN. Se incluyeron alrededor de 2109 pacientes con este subtipo de tumores. Del total, 96 pacientes presentaban mutaciones germinales en los genes BRCA, y analizando la tasa de pCR se evidenció que este subgrupo de pacientes presentaba una notoria diferencia ante el uso de carboplatino. Siendo la pCR en las BRCA mutadas 52.1% versus las no BRCA mutadas 37 % ($p < 0.001$). Sin embargo, este estudio tampoco pudo demostrar algún impacto significativo en la sobrevida global ni en el PLE con la adición de carboplatino, y además se reportaron efectos adversos de grado 3 y grado 4, mayormente de tipo hematológicos. Por esto es que el uso de platinos podría ser una opción de tratamiento en las pacientes con mutaciones genéticas en los genes BRCA cuando se adiciona al tratamiento con antraciclinas y taxanos, pero no es considerado tratamiento estándar.

Otra de las terapias estudiadas en las pacientes BRCA mutadas, fue aquella con agentes que modifican los mecanismos de proliferación y de angiogénesis tumoral, como por ejemplo el Bevacizumab. Como es sabido, la angiogénesis cumple un rol fundamental en el crecimiento tumoral, la invasión y la metástasis.²⁵ El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) induce a la proliferación y la migración de las células endoteliales, promoviendo la angiogénesis. Además, tiene como función, aumentar la permeabilidad vascular y la movilización de las células endoteliales. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene como principal objetivo la inhibición del VEGF buscando, fundamentalmente, anular su participación en la angiogénesis tumoral. Éste ha sido evaluado en varios estudios para determinar su rol en la neoadyuvancia de tumores TN. Se ha demostrado que el bevacizumab genera una mejora en la tasa de pCR cuando se

adiciona a la terapia neoadyuvante estándar, como fue demostrado en los estudios GeparQuinto y NSABP-B40.^{26,27} Aunque no se ha podido demostrar una clara mejoría en la supervivencia global ni el PLE.²⁶ Flashing P. et al. en 2018, publica un trabajo sobre el efecto del Bevacizumab en la neoadyuvancia en pacientes con mutación en el BRCA, utilizando los datos obtenidos en el estudio GeparQuinto.²⁸ Evaluó en 90 pacientes con mutación BRCA, la pCR y si ésta tuvo repercusión sobre el PLE. El trabajo concluyó que la terapia de AC-T con Bevacizumab en este grupo de pacientes, mejora significativamente la tasa de pCR (61.5% con mutación vs 35.6% sin mutación, $p=0.001$) (Figura 7).

Figura 7. Respuesta patológica completa en BRCA mutadas tratadas con y sin Bevacizumab, en el estudio.²⁸



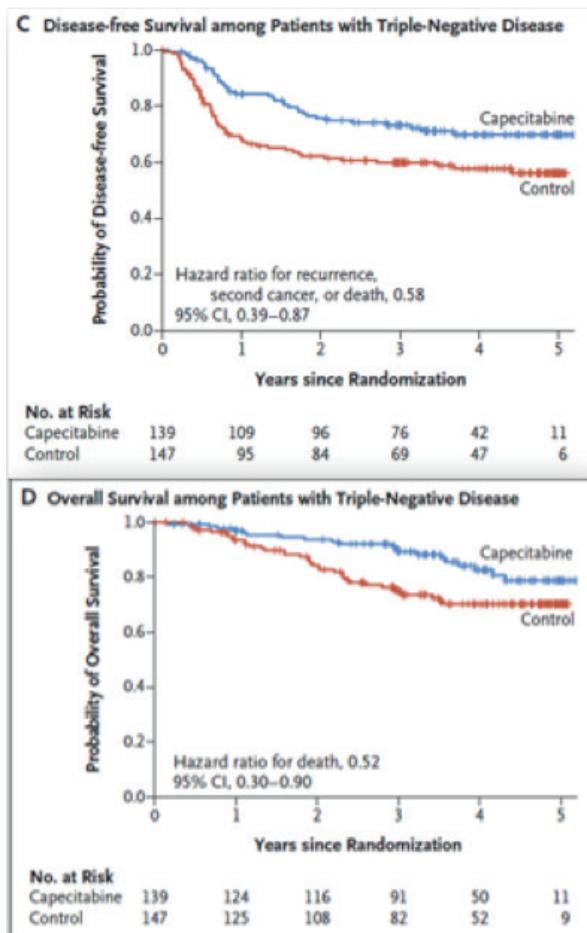
Pero al igual que varios trabajos ya mencionados, este tampoco ha logrado demostrar que esta mejoría en la pCR tuvo algún impacto significativo en el PLE.²⁸ Esta es la razón principal por la que no es considerado actualmente terapia estándar. Sin embargo, podría considerarse su administración en pacientes de alto riesgo con mutaciones genéticas, como en BRCA, pudiéndose adicionar al tratamiento al momento de la administración de los taxanos.

Enfermedad residual en la Neoadyuvancia

Existen diferentes tipos de respuesta patológica luego de la neoadyuvancia. Aunque claramente se busca lograr una respuesta patológica completa, existe la posibilidad de que persista enfermedad residual luego del tratamiento sistémico inicial. Este escenario está asociado a mayor riesgo de recaída local en un 20-30%. Es por esto que se realizaron estudios con el fin de controlar adecuadamente la enfermedad residual en la neoadyuvancia. La droga que mejores resultados a mostrados fue la capecitabina. La capecitabina se ha desarrollado como una prodroga a partir del fluorouracilo. Es una antimetabolito que tiene como efecto citotóxico inhibir la replicación de las cadenas de ARN y alterar la posición de bases nitrogenadas.²⁹ Como hablaremos más adelante, esta droga a tenido un efecto significativo en el cáncer de mama metastásico donde comúnmente se utiliza como droga de segunda línea para pacientes con enfermedad resistente a la terapia estándar. Sin embargo, se ha demostrado que también puede

ser efectiva en tumores triple negativos que luego de un tratamiento neoadyuvante completo con antraciclinas y taxanos, presentan enfermedad residual. El estudio pivotal que ha demostrado su eficacia fue el CREATE-X. Este estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado fue publicado en 2017 por Masuda N et al.³⁰

Figura 8. Sobrevida global y PLE en enfermedad residual tratadas con capecitabina en el estudio CREATE X.³⁰



Presentó como objetivo primario la evaluación del PLE y como objetivo secundario el de la sobrevida global, con un seguimiento a 5 años. Los pacientes recibieron 6-8 ciclos de capecitabina.³⁰ Los resultados obtenidos de este estudio fueron que el PLE fue de un 13.7% mayor en las pacientes con tumores TN que recibieron capecitabina comparada con la rama control (69.8% versus 56.1%, HR,0.58; 95%, CI, 0.39 to0.87). Y en el caso de la sobrevida global se observó que hubo un beneficio del 7.7% en aquellas que realizaron tratamiento con la monodroga, 78% versus 70.3% (HR 0.52; 95% CI, 0.3 to 0.9) (Figura 8).³⁰

Fue a partir de este estudio que se permitió considerar realizar de 6 a 8 ciclos de capecitabina como tratamiento monodroga en la enfermedad residual post neoadyuvancia en los tumores triples negativos. Aunque se han realizado otros estudios que no demostraron tal efectividad de la droga, sobre todo en la sobrevida global, el protocolo de CREATE-X se considera como una terapia opcional en estos casos.

Podemos concluir, en que existen múltiples propuestas para la mejora del tratamiento neoadyuvante en las pacientes con tumores Triples Negativos, ya que como hemos explicado, este paso de ser posible es fundamental en el pronóstico de la enfermedad. Además, con el advenimiento del asesoramiento genético sobre todo en pacientes menores a 60 años, existen múltiples intentos de encontrar terapéuticas dirigidas que mejoren la respuesta patológica de estos tumores. A su vez, este tiempo es una ventana para la realización del asesoramiento genético y nos da la posibilidad de tener un resultado previo a la cirugía dándonos un panorama más claro a la hora de definir conducta quirúrgica.

Tratamiento adyuvante

Comienzos del tratamiento sistémico

Luego de haber desarrollado el rol y la importancia de la terapia neoadyuvante, en esta sección explicaremos los comienzos de la quimioterapia adyuvante en este subtipo de tumores y como fue modificándose a lo largo del tiempo.

Como hemos mencionado, los tumores TN no presentan terapias dirigidas por lo que el tratamiento quimioterápico es el tratamiento estándar hasta el momento.¹⁴

La quimioterapia adyuvante en el carcinoma de mama primario se ha implementado desde hace décadas, y se ha ido modificando el esquema de tratamiento a lo largo de estos años hasta llegar al esquema que actualmente utilizamos. Se han realizado numerosos estudios desde 1970 en donde se ha demostrado que la quimioterapia genera disminución de la tasa de recurrencia y aumento de la sobrevida global, independientemente del tamaño tumoral y de la edad de las pacientes. Fue en 1976 Bonadonna et al. del Instituto Nazionale Tumori de Milán quienes presentaron el primer trabajo randomizado fase III que evaluó el tratamiento poliquimioterápico con ciclofosfamida, metrotexato y 5-fluorouracilo (CMF) versus control, en pacientes con compromiso axilar.³¹ Ellos evidenciaron, que luego de un seguimiento por 20 años, estas drogas producían un aumento en la sobrevida global y en el PLE.³² Luego de este estudio, se realizaron números trabajos, hasta que a partir del metaanálisis del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) de 1998, quedó asentado que el CMF mejoraba la sobrevida global y el PLE.³³

Este esquema fue modificado posteriormente cuando se comparó el beneficio que producía el tratamiento quimioterápico de CMF con las antraciclinas. Numerosos estudios han evaluado el efecto del uso de las antraciclinas, como la doxorrubicina y la doxorrubicina liposomal. Uno de ellos fue el realizado por un grupo español, GEICAM.³⁴ Realizaron un seguimiento de 16 años hasta realizar la publicación de sus resultados. Allí afirmaron que la rama de pacientes que había recibido doxorrubicina presentaba una menor tasa de recurrencia loco-regional que las que habían recibido el esquema con ciclofosfamida (13% vs 20%, $p < 0.05$). Además, demostraron una superioridad con la doxorrubicina en el mejoramiento del PLE (55% vs 47%, $p = 0.04$) y levemente en la sobrevida global (66% vs 63%, $p = 0.03$).³⁴ Es por esto que el EBCTCG en 2012, a partir de un metaanálisis sobre 100 ensayos clínicos de adyuvancia sistémica se confirma que la quimioterapia que incluye antraciclinas reduce un 20-25% el riesgo de muerte, con una reducción absoluta de la mortalidad 6.2% a 6.5% a 10 años.³⁵

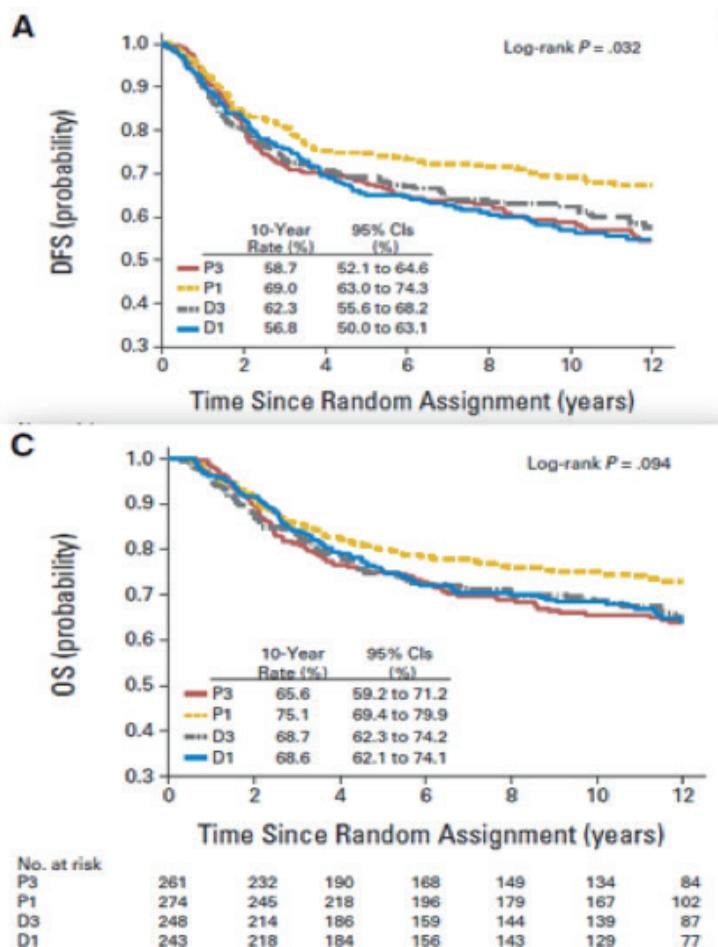
Incorporación de los Taxanos

Como mencionamos en la primera parte de esta sección, los taxanos forman parte del tratamiento estándar actual. El estudio de la incorporación de los taxanos se realizó inicialmente con el objetivo de mostrar si estas drogas podían aumentar el beneficio de la quimioterapia en tumores de mama, sobre todo en los triple negativos. A comienzos de años 90', se comenzaron a realizar las primeras investigaciones enfocadas al uso de taxanos en la quimioterapia del cáncer de mama y su posible impacto en la sobrevida global y en la reducción de la recurrencia³⁶.

En el 2003, Herdenson et al. presentaron un estudio randomizado, CALGB 9344, enfocado en evaluar el beneficio de la adición de paclitaxel al tratamiento con AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) comparándolas con aquellas que solo recibían AC.³⁷ Se evaluaron pacientes con cáncer de mama y compromiso axilar con un seguimiento a 5 años. Se observó que aquellas que habían recibido el esquema con paclitaxel habían tenido una reducción de la recurrencia del 17% ($p=0.002$) y una reducción de la mortalidad del 18% en el primer año ($p=0.006$).³⁷ Pero, aunque mostraba un claro beneficio con el uso de los taxanos, solamente mostró un aumento en la sobrevida global a 5 años del 3% ($p=0.002$) y del periodo libre de recurrencia de un 5% ($p=0.006$). Uno de los estudios que también evaluó estos parámetros en pacientes con tumores TN, fue el NSABP B-28 en el 2005.³⁸ Con un seguimiento por 5 años, determinaron que aquellas pacientes que habían recibido tratamiento con paclitaxel posterior al AC, presentaban un aumento del PLE del 4% en comparación con aquellas que no lo habían recibido (76% vs 72%, $p=0.007$) y no presentaron modificación en la sobrevida global (85% vs 85%, $p=0.46$).³⁸ A partir de los resultados de estos dos estudios podemos decir que aunque existe un beneficio evidente con los taxanos, no se había podido demostrar un impacto significativo el pronóstico de la enfermedad.

En estos dos estudios las pacientes realizaban los ciclos cada 21 días, por lo que una idea para modificar la sobrevida global y el PLE había sido modificar la frecuencia en la que se administraban los ciclos de los taxanos. Por eso, en 2015 Sparano J et al³⁹, realizan un estudio pivotal, con un seguimiento a 10 años, cuyo objetivo primario fue evaluar el PLE comparando cuatro ramas de tratamiento. Dos de ellas recibían paclitaxel de las cuales una recibía el esquema cada 21 días y otra cada 7 días, y las otras dos ramas tenían los mismos esquemas, pero con docetaxel. Luego de un seguimiento por 10 años, se obtuvo, en la rama que recibió paclitaxel cada 7 días y la que recibió docetaxel cada 21 días, en los tumores TN, fueron las que mejor impacto tuvieron en el PLE (HR,0.84, $p=0.011$ y HR,0.79, $p=0.001$ respectivamente) y la sobrevida global (HR,0.87, $p=0.09$ y HR,0.86, $p=0.054$ respectivamente),siendo más eficaz en el primer es-

Figura 9. Sobrevida global y PLE de las cuatro ramas de tratamiento del estudio.³⁶



quema (Figura 9).³⁹ Este trabajo concluye que la rama que recibió paclitaxel semanal, en los tumores triple negativos, obtuvo un 30% de reducción del riesgo de recurrencia y de muerte, que se traduce con un aumento a 10 años del 10% en el PLE y sobrevida global.³⁹ Además, este esquema fue el que menos presentó toxicidad a largo Es por esto que el esquema de tratamiento quimioterápico recomendado en cáncer de mama TN es, luego de los ciclos con AC, la administración de ciclos semanales de paclitaxel por 12 semanas.

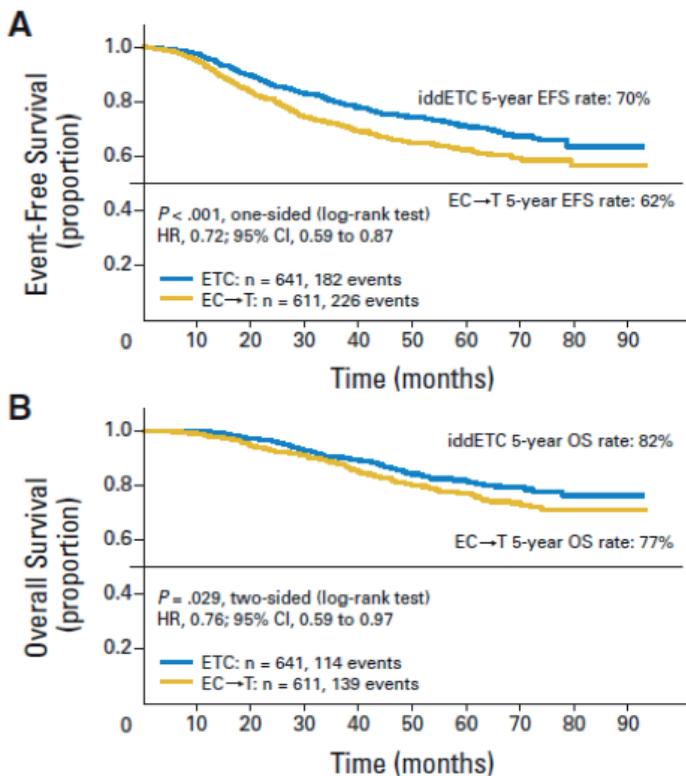
Quimioterapia con densidad de dosis

La importancia de la intensidad de dosis en la quimioterapia adyuvante fue descrita inicialmente en el cáncer de mama por Hyrniuk et al.⁴⁰ Se puede lograr mayor intensidad de dosis tanto con el aumento de cada dosis única por ciclo (mayor dosis) como reduciendo el intervalo entre los mismos (densidad de dosis). Además, cada dosis específica de un antineoplásico acabaría con una fracción específica del tumor, independientemente de la cantidad de células que este posea. Basándonos en estos conceptos, el aumento de la dosis debería ser efectivo porque la fracción de células tumorales destruidas aumentaría con la intensificación de la dosis.⁴¹

La importancia de esta teoría no solo está dada por la cantidad de células tumorales destruidas en cada dosis específica sino la cantidad de tumor que crece entre cada ciclo. Son las micrometástasis las que crecen aún más que las macrometástasis entre ciclo y ciclo de quimioterapia. Es por esta razón que se planteó inicialmente la hipótesis de que la administración de drogas citotóxicas dadas con un intervalo más corto sería aún más efectiva para minimizar la cantidad de tumor residual interdosis.⁴¹

Fue en 2010 que se publica el trabajo realizado por Moebus V et al⁴², el cual demostró la efectividad de la aplicación de esta teoría y es una de las razones por la que actualmente se implementa como parte del tratamiento preferencial de quimioterapia en tumores triple negativos.¹⁴ En este estudio se evaluó la efectividad de la densidad de dosis analizando la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global de aquellas que recibían terapia adyuvante con ciclofosfamida, epirrubicina y paclitaxel

Figura 10. Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en la rama con densidad de dosis vs estándar del estudio.⁴²



con densidad de dosis. Estas pacientes, cuando se las comparó con aquellas que recibieron la terapia estándar, presentaron mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global a 5 años. La sobrevida libre de enfermedad fue de 70% para la rama que recibió densidad de dosis y 62% para la que recibió tratamiento estándar ($p < 0.001$), y la sobrevida global fue de 82% versus 77% respectivamente ($p = 0.029$) (Figura 10).⁴² A pesar de que la rama que recibió tratamiento con densidad de dosis presentara mayor incidencia de toxicidad hematológica, esta pudo ser controlada adecuadamente en todos los casos realizando el tratamiento correspondiente. Es por esto que en la actualidad se acepta en el tratamiento sistémico tanto neoadyuvante como adyuvante a la densidad de dosis como la forma preferencial de administración de algunas drogas. Los esquemas más recomendados, al momento, son AC con densidad de dosis y luego paclitaxel cada 15 días o AC con densidad de dosis y luego paclitaxel semanal.¹⁴

Entonces, ¿Qué pacientes con tumores triples negativos tendrían indicación de realizar adyuvancia? Tendrían indicación todas aquellas pacientes que no realizaron neoadyuvancia y que presenten tumores de un tamaño entre 5 mm y 2 cm sin compromiso axilar o con metástasis axilares menores a 2 mm, y aquellas que presenten tumores mayores a 2 cm o con metástasis axilares mayores a 2 mm. (Figura 19, página 23).

Tratamiento del tumor Triple Negativo Metastásico y Recaídas

Como ya hemos mencionado el subgrupo de tumores, los triple negativos, representan el 10-15% del total de los cánceres de mama.³ Presentan un comportamiento agresivo y conllevan un mal pronóstico, con una alta tasa de recurrencia dentro de los 3 años de diagnóstico y alto riesgo de compromiso metastásico visceral, o bien son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad.⁴³

El primer concepto a tener en cuenta en esta sección, es que el tratamiento sistémico realizado en pacientes que presentan cáncer de mama metastásico o recaído tiene como fin principal prolongar la sobrevida, ge-

nerar la menor toxicidad posible y lograr una adecuada calidad de vida, pero no es una terapia curativa. Es por esto que las drogas que se elijan y los esquemas de tratamiento que se implementen se adecuarán a cada paciente. El uso de regímenes combinados de quimioterapia en la enfermedad metastásica es controversial debido a que no presenta una clara relación riesgo/beneficio en comparación con el empleo de un agente único o monoterapia secuencial. Sin embargo, para la enfermedad agresiva con crisis visceral, se sugiere el uso de la poli-quimioterapia.⁴⁴

Existen numerosas drogas que se pueden utilizar en el cáncer de mama triple negativo metastásico o en recaídas, pero como se menciona en NCCN Guideline, pueden agrupar las drogas utilizadas en 'preferenciales', 'recomendadas' y 'útiles en ciertas circunstancias'.¹⁴

En esta parte nos dedicaremos a explicar el beneficio del uso de las drogas mencionadas como 'preferenciales'. Estos agentes antineoplásicos son los taxanos como el paclitaxel, las antraciclinas como la doxorrubicina y la doxorrubicina liposomal, antimetabolitos como la capecitabina o la gemcitabina, platinos para tumores TN con mutaciones germinales en BRCA 1/2 y terapia dirigida anti PD-L1 para aquellos con tumores TN y PD-L1 positivo.¹⁴

Como bien hemos mencionado en las secciones previas, las antraciclinas y los taxanos han demostrado ser sumamente efectivos en el control del cáncer de mama triple negativo. Pero también se ha demostrado su eficiencia en casos de enfermedad metastásica o en recaídas. El paclitaxel ha demostrado mejorar la supervivencia global el PLE en este grupo de pacientes.⁴⁵ En un metaanálisis de estudios randomizados se estableció que la administración semanal del paclitaxel aumentaría la supervivencia global (HR 0.78, 95%, CI 0.67-0.89).⁴⁵ También se ha demostrado el beneficio de las antraciclinas, como la doxorrubicina en la enfermedad metastásica, ya que mejora en un 30 a un 47% la respuesta patológica en estas pacientes.⁴⁶ Y es por esto que estas drogas se utilizan en la terapia estándar de los tumores triple negativos metastásicos. En el caso de las recaídas el uso de antraciclinas y taxanos se sugieren como régimen en pacientes con recaída más allá de los 12 meses luego de completar la adyuvancia y en aquellas con recaídas ente 6-12 meses o progresión durante el tratamiento, se recomiendan otros agentes como los antimetabolitos.⁴⁷

Una de las causas asociadas a la falla terapéutica es la resistencia a las drogas clásicas utilizadas, ya sea porque presentan resistencia primaria o porque se administran en el tratamiento sistémico inicial, previo a una recaída. Esto justifica el uso de otras drogas como la capecitabina, la cual fue una de las primeras en utilizarse luego de las antraciclinas y los taxanos.

El efecto de la capecitabina fue estudiado en este escenario en un estudio publicado en 2004 por Fumoleau P et al.⁴⁸ Se demostró que esta droga mejora la respuesta un 28%, con un período libre de enfermedad promedio de 4.9 meses y una sobrevida global de 15.2 meses (Figura 11).⁴⁸ Por esta razón es considerada droga de primera elección en el cáncer metastásico o recaído triple negativo que presenten resistencia a las drogas clásicas de tratamiento.

Figura 11. Impacto en el PLE y sobrevida global de la enfermedad metastásica en los TN, con el uso de capecitabina, del estudio.⁴⁸

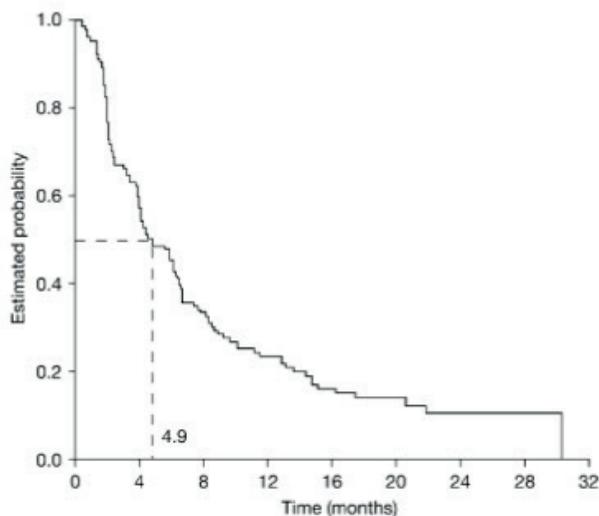


Fig. 1. Time to disease progression (intent-to-treat (ITT) population, n = 126).

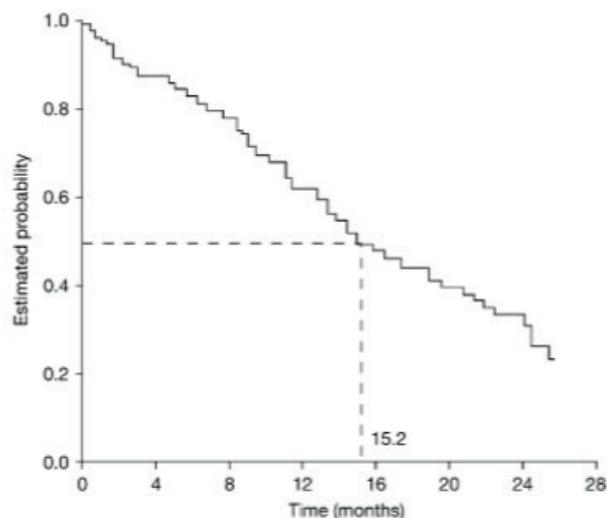


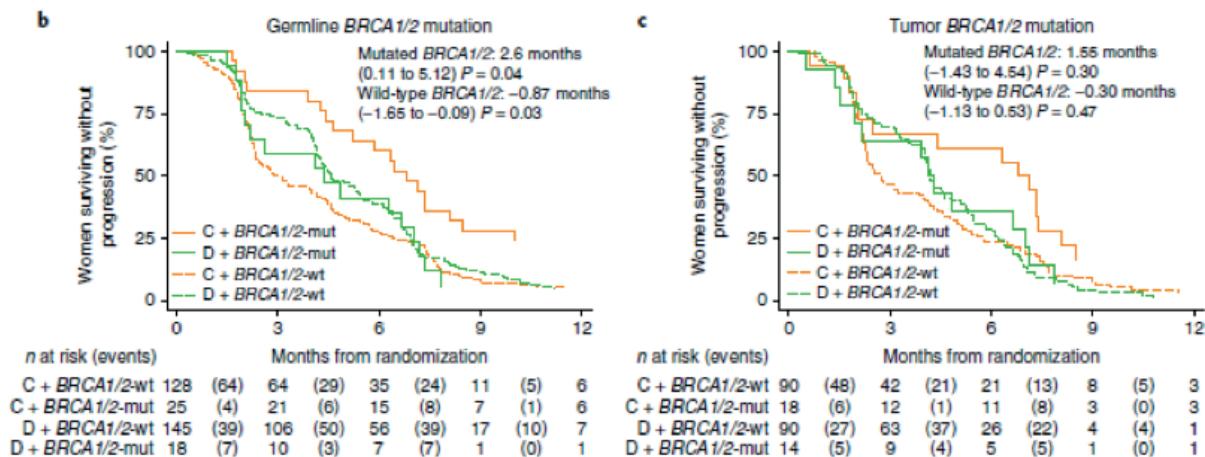
Fig. 2. Overall survival (ITT population, n = 126).

Mutaciones germinales en BRCA 1/2 y enfermedad metastásica o recaída

En la primera parte de este trabajo hemos señalado que alrededor de un 15-20% de las pacientes con tumores triple negativos presentan mutaciones germinales asociadas a los genes BRCA 1 y 2.¹⁰ Esta asociación se ha utilizado como elemento de terapia dirigida para mejorar la sobrevida de estas pacientes.

En la enfermedad metastásica también se ha evaluado el uso de los platinos en este subgrupo de pacientes. Uno de los estudios pivotaes que mostró su efectividad fue, el estudio TNT publicado en 2018.⁴⁹ Se compararon 376 pacientes con tumores triple negativos, y las distribuyeron en dos ramas, una de ellas recibió docetaxel mientras que la otra rama recibió carboplatino. Se observó que la rama que recibió carboplatino presentaba casi la misma respuesta que la que recibió docetaxel (31.4% vs 34% respectivamente, p=0.66), pero al evaluar el subgrupo de pacientes que presentaba mutaciones germinales en los genes BRCA, se vio que las que fueron tratadas con platinos presentaron una respuesta del 68%

Figura 12. PLE y sobrevida global de las dos ramas del estudio TNT, subdivididas ante la presencia o no de mutaciones germinales o tumorales en los genes BRCA (La línea naranja continua representa aquellas que recibieron carboplatino y presentaban mutaciones en BRCA).



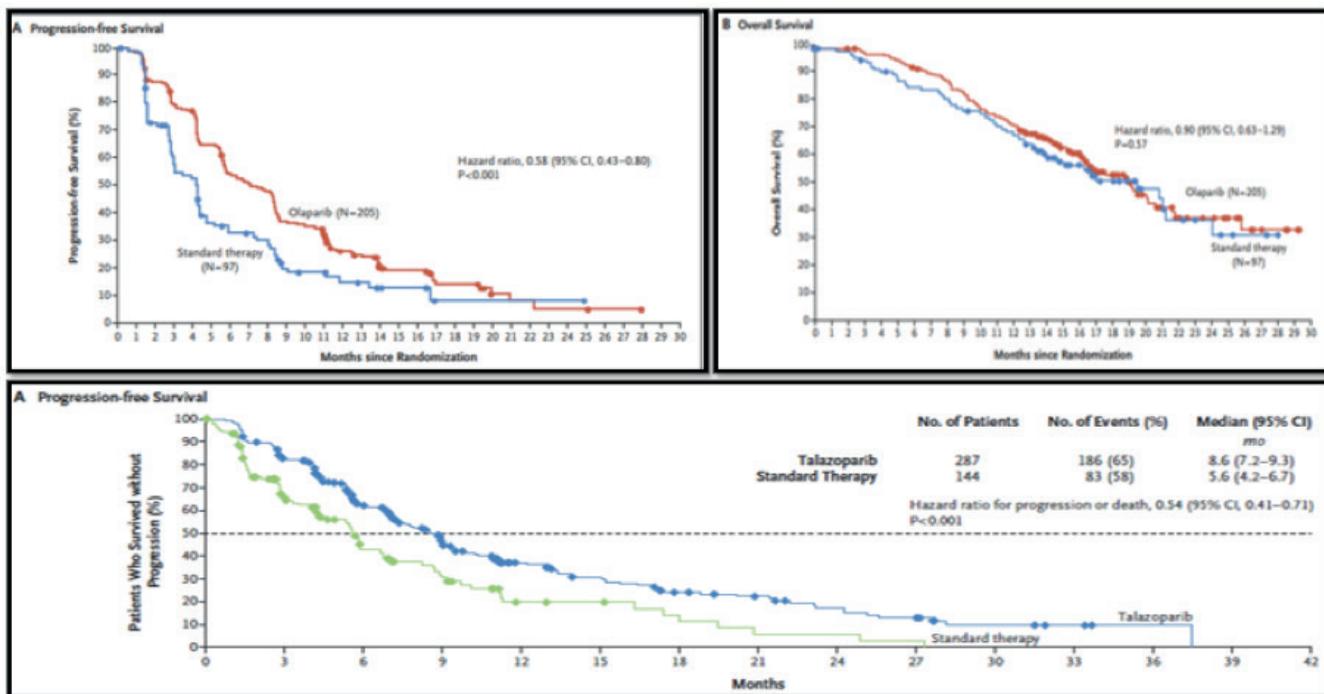
versus 33.3% en las tratadas con docetaxel (p=0.03) (Figura 12).⁴⁹ También se encontró un beneficio en el PLE, pero no en la sobrevida global.

Por esta razón los platinos, carboplatino o cisplatino, se suelen adicionar a la terapia sistémica estándar en los tumores triple negativos metastásicos o recaídos que además presenten mutaciones germinales en los genes BRCA.

Otra de las terapias evaluadas en el grupo de tumores TN con mutaciones en BRCA, es aquellas con inhibidores de los PARP (poly adenosine diphosphato-ribose polymerase). Recordemos que los genes BRCA codifican para proteínas involucradas en la reparación del ADN. En este proceso también se encuentran involucradas estas proteínas, los PARP. Por lo que, ante su inhibición, la reparación del ADN se vuelve inviable y resulta en la muerte celular certera. A partir de este concepto se realizan varios estudios evaluando la efectividad clínica de los inhibidores de los PARP en estas pacientes. Uno de ellos fue el OlympiAD realizado en 2017 por Robson M et al⁵⁰, en donde se randomizaron 302 pacientes con tumores triple negativos con mutaciones germinales en BRCA, una rama recibió olaparib (inhibidor PARP) y otra quimioterapia sin platinos (capecitabina o eribulin). El periodo libre de enfermedad fue mejor en aquellas que recibieron olaparib (7 vs 4.2 meses; HR0.58,95% Ci:0.43-0.8, p<0.001), pero sin diferencias en la sobrevida global (Figura 13).⁵⁰

Otro de los estudios en donde se analizó el período libre de enfermedad con el uso de un inhibidor de los PARP fue el EMBRACA, publicado en 2018 por Litton JK.⁵¹ Se utilizó el talazoparib como droga inhibidora de los PARP, y se comparó su efecto con la quimioterapia estándar sola. Se observó que la media del PLE en aquellas pacientes que recibieron tala-

Figura 13. Gráfico superior izquierdo y derecho representan el PLE y Sobrevida global del estudio OlympiAD (línea roja representa aquellos con Olaparib). Gráfico inferior representa la SLE en el estudio EMBRACA (línea azul representa aquellos con Talzoparib).

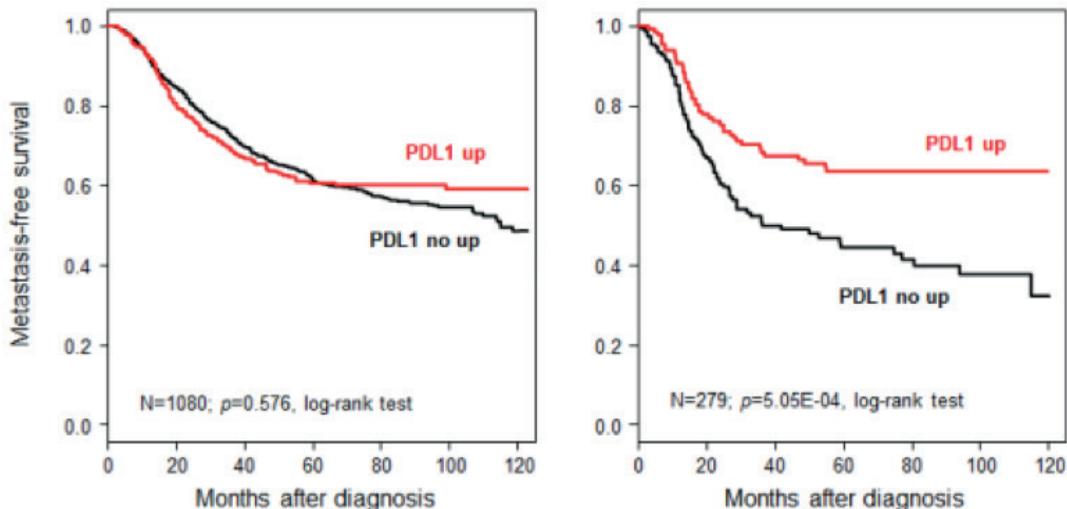


zoparib fue mejor que el grupo control (8.6 meses vs 5.6 meses, $p<0.001$) (Figura 13).⁵¹ Basándose en estos trabajos, es que los inhibidores de los PARP fueron aprobados e incluidos como categoría 1 en el tratamiento de los tumores triple negativos con mutaciones germinales en los genes BRCA.¹⁴ Se recomienda fuertemente la pesquisa de estas mutaciones en pacientes con tumores triple negativos para poder incorporar estas drogas al esquema de tratamiento.

Inmunoterapia

La respuesta inmunológica representa un complejo fenómeno basado en el equilibrio entre mecanismos de activación e inhibición que regulan la actividad de las células del sistema inmune que infiltran el tejido tumoral, también conocidas como TILs (tumor-infiltrating lymphocytes). Los tumores pueden alterar este balance inmunológico para favorecer su progresión. Uno de estos mecanismos está controlado por la interacción entre PD1 y su ligando PDL1.⁵² PD1 es una proteína de membrana de los linfocitos que, al interactuar con su ligando, genera una inactivación de la respuesta linfocitaria. Es por esta razón que la inhibición de PDL1 y PD1 es considerada una estrategia en el tratamiento de varios cánceres, como en riñón, páncreas, pulmón, entre otros. En el cáncer de mama me-

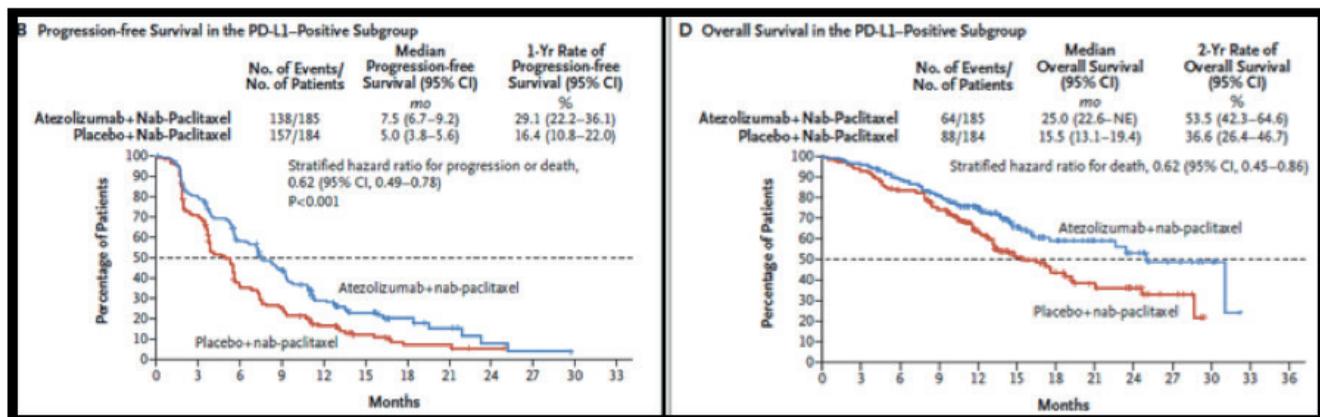
Figura 14. Periodo libre de metástasis en el estudio.⁵² Se analizan los niveles de PDL-1 en los TN. En el gráfico izquierdo se incluye a la totalidad de pacientes y en el derecho a las del subtipo TN.



tastásico también se evaluó la expresión de esta proteína y se vio que aquellos que eran del subtipo triple negativo con alta expresión de PDL-1 presentaban mayor periodo libre de metástasis a 5 años (63 vs 44%) (Figura 14).⁵² Es por esto que se consideró al PDL-1 como un posible blanco terapéutico.

Uno de los que obtuvo resultados significativos para la terapia dirigida a PDL-1, fue el IMPASSION130, publicado en 2018.⁵³ Aquí se evaluaron 902 pacientes con tumores TN que habían recibido tratamiento previo y que eran positivas para la proteína PDL-1. Se las randomiza en 2 ramas, una que recibe tratamiento con el inhibidor de PDL1, atezolizumab con Nab-paclitaxel y la otra solo con Nab-paclitaxel. Se demostró que aquellas pacientes con una expresión mayor al 1% de PDL1 presentaban, a 18 meses de seguimiento, un beneficio significativo en el PLE (7.5 meses vs 5.5 meses, HR 0.8, 95% CI 0.49-0.78) y en la sobrevida global (25 meses vs 15.5 meses, HR 0.62, CI 0.45-0.86) (Figura 15).⁵³ Cabe destacar que aquellas que recibieron atezolizumab presentaron mayor tasa de efectos adversos, más frecuentemente neuropatía (5.5% vs 2.7%).⁵³

Figura 15. PLE y sobrevida global en las dos ramas del estudio IMASSION 130. (Línea azul representa aquellas con Atezolizumab).



Es por este estudio que el atezolizumab se estableció como parte de la terapia estándar en pacientes con enfermedad avanzada TN que presenten una expresión mayor o igual al 1% de PDL-114.

2.4. Algoritmo de tratamiento

Para resumir, deberíamos enfocar el tratamiento en los tumores triple negativos considerando tres pilares importantes. Primero tener en cuenta que los tumores triple negativos presentan un alto índice mitótico y capacidad de crecimiento rápido, por lo que van a tener sensibilidad a la quimioterapia, como ya hemos mencionado. Segundo considerar si pueden presentarse mutaciones genéticas asociadas a la reparación del ADN, como mutaciones en BRCA, para utilizar terapias dirigidas que eviten la reparación del mismo, ya sea con platinos como con inhibidores de los PARP. Y por último si consideramos que son tumores con un infiltrado tumoral alto y niveles elevados de PDL-1 podríamos evaluar el uso de inhibidores de estas proteínas.

1) Neoadyuvancia: Se debe plantear la realización de neoadyuvancia a todas aquellas pacientes con tumores triples negativos que presenten un tamaño mayor o igual a 2 cm sin compromiso axilar y a todas aquellas que sean mayor o igual a N1. Además, considerar que los tumores que inicialmente son irresecables pero que podrían llegar a responder al tratamiento sistémico, se les podría realizar terapia neoadyuvante, para luego determinar la resecabilidad del mismo. (Figura 16).

Figura 16. Indicaciones y contraindicaciones para neoadyuvancia.¹⁴

Candidates for Preoperative Systemic Therapy

- Patients with inoperable breast cancer:
 - IBC
 - Bulky or matted N2 axillary nodes
 - N3 nodal disease
 - T4 tumors
- In patients with operable breast cancer, preoperative systemic therapy is preferred for those with:
 - ◊ HER2-positive disease and TNBC, if T ≥2 or N ≥1
 - ◊ Large primary tumor relative to breast size in a patient who desires breast conservation
 - ◊ With node-positive disease likely to become node-negative with preoperative systemic therapy
 - ◊ If time needed to decide surgical options

Non-candidates for Preoperative Systemic Therapy

- Patients with extensive in situ disease when extent of invasive carcinoma is not well-defined
- Patients with a poorly delineated extent of tumor
- Patients whose tumors are not palpable or clinically assessable

A su vez, se puede determinar las mutaciones en los genes BRCA, si consideramos que la paciente presenta indicaciones o factores de riesgo para las mismas. No debemos olvidarnos que en nuestro grupo de pacientes todas aquellas pacientes menores a 60 años con tumores triple negativos presentan indicación para búsqueda de estas alteraciones genéticas. Si la paciente presentara mutaciones en BRCA, sería candidata para la adición de platinos a la quimioterapia. Como describimos anteriormente, los platinos en este grupo de paciente mejoran la respuesta patológica.^{28,27}

Luego de haber completado el tratamiento, se evaluará la respuesta patológica. Si el tumor es resecable, se realizará el procedimiento quirúrgico correspondiente y eventual radioterapia, en caso de presentar indicación (Figura 17).

Figura 17. Evaluación de la respuesta a la Neoadyuvancia y posible resecabilidad del tumor según las guías de NCCN 2020.¹⁴

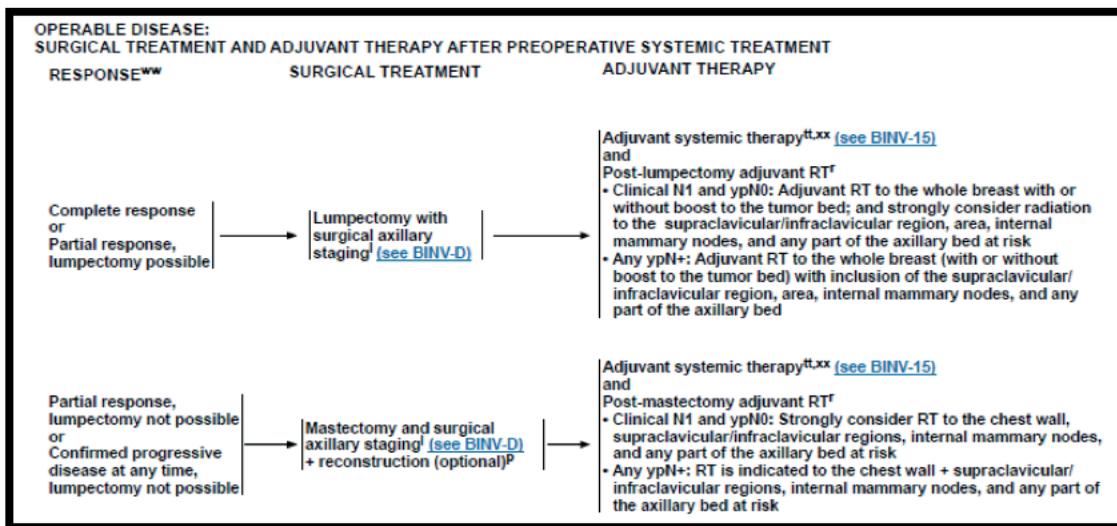
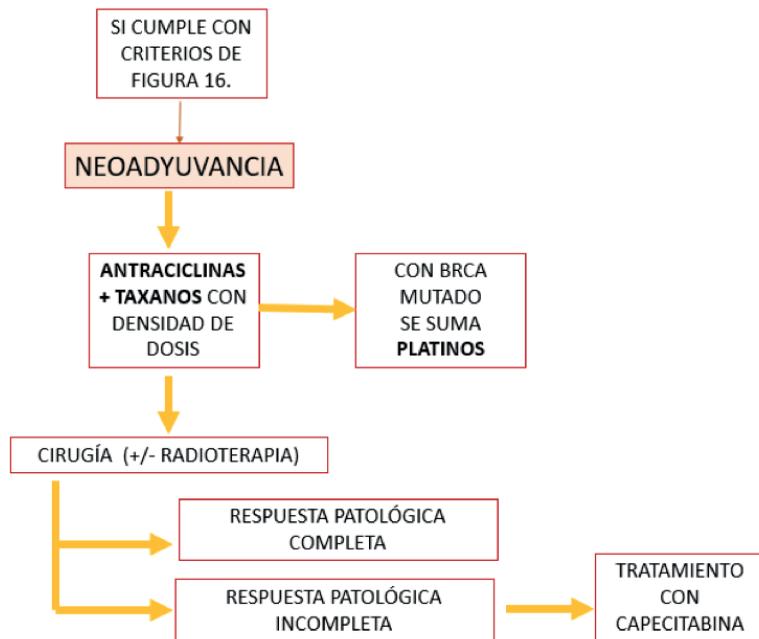


Figura 18. Resumen del algoritmo en la Neoadyuvancia.



En aquellos casos en donde se pudo realizar un procedimiento quirúrgico, se puede plantear un tratamiento sistémico posterior en los casos donde inicialmente no habían presentado una respuesta patológica completa. Este tratamiento quimioterápico se realiza con capecitabina (Figura 18). Esta fue incorporada como parte de la terapéutica luego lo demostró en el estudio CREATE X.³⁰

2) En el caso de las pacientes que no hayan realizado neoadyuvancia y ya fueron sometidas a un procedimiento quirúrgico, deberían recibir un tratamiento adyuvante si cumplen con los siguientes criterios: tamaño tumoral T1, T2, T3 sin compromiso axilar o con metástasis menores a 2 mm, y aquellos con compromiso axilar sin enfermedad a distancia. La quimioterapia adyuvante con antraciclinas y taxanos con densidad de dosis

Figura 19. Adyuvancia en tumores triple negativos.¹⁴

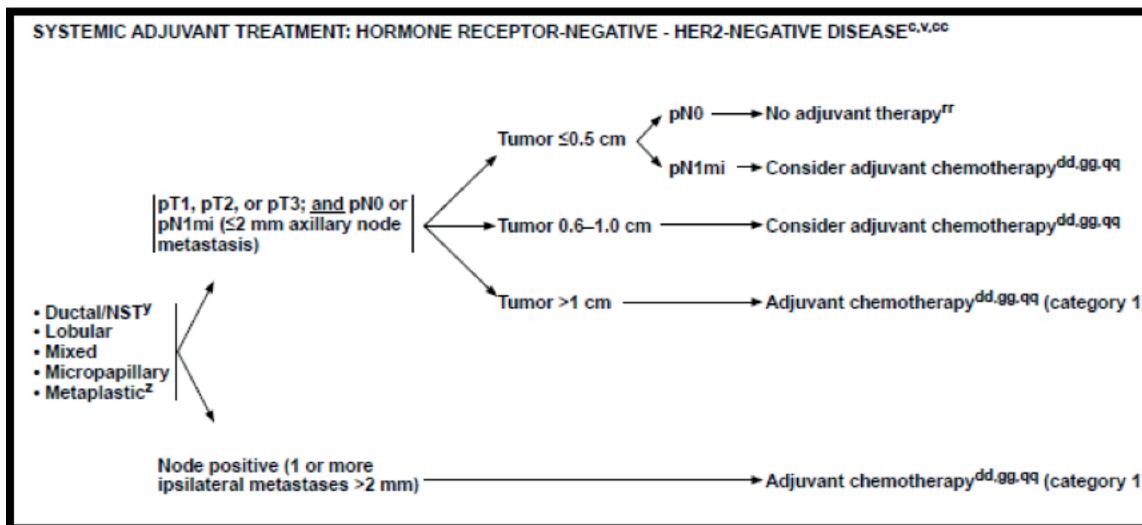
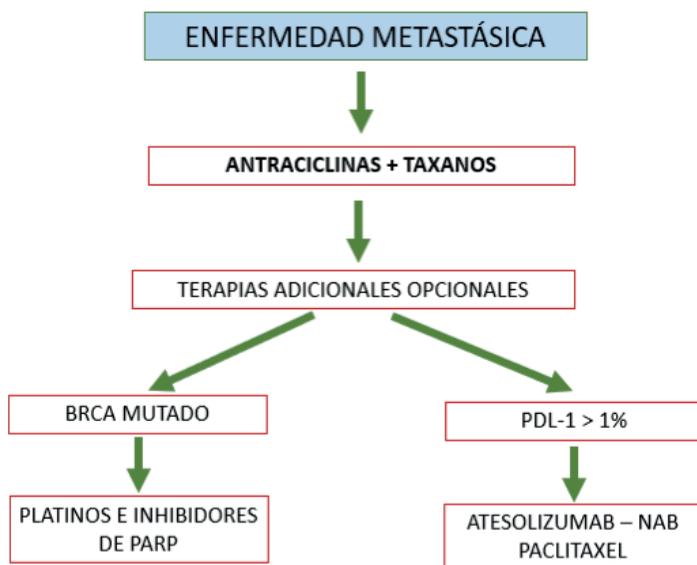


Figura 20. Tratamiento en enfermedad metastásica.



sería el estándar de tratamiento (Figura 19). No debemos dejar de tener en cuenta que, si la paciente presenta mutaciones en los genes BRCA, también podría ser candidata al tratamiento con platinos.

3) Como bien sabemos la quimioterapia basada en AT, también, es el tratamiento de elección para las pacientes que presentan enfermedad metastásica o en casos en donde la enfermedad ya no es resecable. El tratamiento en estas pacientes se individualiza. A la quimioterapia estándar se le pueden adicionar otras drogas que ayudan al control de la enfermedad. A partir de la determinación de mutaciones en los genes BRCA, según los criterios que se muestran en las Figuras 17 y 18, podríamos incluir la terapia con platinos y/o los inhibidores de PARP. A su vez, se podría buscar los niveles de PDL-1 para determinar el uso de la terapia con los antagonistas de estas proteínas, Atezolizumab-Nab paclitaxel, para mejorar la respuesta inmunológica antitumoral (Figura 20).

CONCLUSIONES

En el transcurso de este trabajo hemos desarrollado las características asociadas a los tumores triple negativos y como se fueron desarrollando las diferentes estrategias de tratamiento para mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Sin embargo, aunque existen numerosas herramientas para el análisis del cáncer de mama triple negativo en cada paciente, resulta difícil determinar cuáles serán las que realmente generen un beneficio en cada caso. Por eso, en la actualidad, debemos utilizar estas estrategias de tratamiento para lograr controlar esta patología tan heterogénea y de mal pronóstico. La quimioterapia seguirá siendo el tratamiento estándar hasta que se encuentren factores biológicos y genéticos a partir de los cuales se puedan establecer terapias dirigidas, como sucedió con los tumores con receptores Her2 positivos. Las últimas clasificaciones de los tumores triple negativos a partir del estudio de la expresión de determinados genes, parecen ser prometedoras para lograr dicho objetivo. Ya que nos permiten tener una visión más acertada de las diferentes vías metabólicas en las que se encuentran involucrados, y así poder plantear nuevas formas de tratamiento. El estudio de mutaciones genéticas asociadas a estos tumores, como por ejemplo el ya mencionado BRCA, también ha demostrado ser una herramienta muy útil para aumentar la eficacia de ciertas drogas, y podrían en un futuro terminar siendo el objetivo de varias terapéuticas. A su vez, consideramos que las terapias dirigidas a diferentes mecanismos inmunitarios involucrados en la progresión tumoral, como los TILs, PDL-1 entre otros, nos permitirán lograr una mejoría en la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad en este subgrupo de tumores. Pero aún queda un largo camino en la investigación de estas terapias.

III. REFERENCIAS

1. Cortese G, Itala J, Enfermedades de la glándula mamaria, Ed Panamericana, 2014, (3-7) (191-193) ◀◀
2. Camargo A, Tamburelli I, ¿Es posible identificar factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama triple negativo?, *Revista de Sociedad Argentina de Mastología*, 218;36 (133):27-41 ◀◀◀
3. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 pt 1):4429–4434 ◀◀◀
4. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010;19(5):312-21 ◀
5. Nielsen T, Hsu F, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical Cancer Res* 2004; 10: 5367-5374 ◀
6. Cleator S, Heller W, Coombes R. Triple negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 3: 235-244 ◀
7. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013; 30(4):649-56. Zaharia M & Gómez H 655 2011;121(7):2750-67 ◀◀
8. Burstein M, Tsimelsova A et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2014;21(7):1-24 ◀
9. Vidula R, *Clin Cancer Res*, 2015; 21 (7) ◀◀
10. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7:937–48 ◀◀
11. Tischkowitz M, Brunet JS, Bégin LR, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2007; 7:134 ◀◀
12. Lehmann BD, Anttonette T Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Subtypes and New Targets of Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2015; 35, 25-30 ◀
13. Reddy KB, Triple negative Breast cancer: An update review of treatment options, *Curr Oncol*. 2011; 18(4): e173–e179 ◀
14. Breast Cancer. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2020 ◀◀◀◀◀◀◀◀
15. Yin L, Duan J-J, Triple -negative breast cancer subtyping and treatment progress, *Breast Cancer Res*. 2020; 22:61 ◀◀
16. Masuda H, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5533–5540 ◀◀
17. Cortazar P, Zhang L, Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CT-NeoBC pooled analysis, *Lancet*, 2014; 384:164-172 ◀
18. Liedtke C, Mazouni C, Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients with Triple Negative Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2008;26(8):1275-128 ◀
19. Swain S, Jeong J-H, Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and survival in Early Breast Cancer, *N. England Journal of Medicine*, 2010; 362(22):2053-2065 ◀
20. Blum J, Flynn P, Anthracyclines in early Breast Cancer: The ABC Trials, *Journal of Clinical Oncology*, 2017;35:2647-2655 ◀
21. Von Minckwitz G, Shcneeweiss A, Neoadjuvant Carboplatin in patients with Triple Negative and Her2 positive Early Stage breast cancer (GeparSixto): randomized phase 2 trial, *Lancet Oncol*. 2014;15: 747-56 ◀
22. Loibl S, Weber K E, Survival Analysis of carboplatin added to anthracycline/taxane- based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response- final results of GeparSixto, *Annals of Oncology*, 2018;29:2341-2347 ◀
23. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC β -carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). *Cancer Res* 2016; 76: 52–05 ◀
24. Poggio F, Bruzzone M, Platinum-based neoadjuvant Chemotherapy in triple negative Breast Cancer: a systematic review and meta-analysis, *Annals of Oncology*, 2018;29:1497-1508 ◀
25. Keating G., Bevacizumab: A review of its use in advanced Cancer, Springer International Publishing, 2014:74:1891-1925 ◀
26. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al: Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40): Secondary outcomes of a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015; 16:1037-1048 ◀
27. Von Minckwitz G, Loibl S, Survival after neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab or everolimus for HER2- negative primary breast cancer (GBG 44-GeparQuinto). *Ann Oncol*, 2014: 25:2363-2372 ◀◀

28. Flasing P, Lobl S, BRCA1/2 Mutations and Bevacizumab in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: Response and Prognosis Results in Patients With Triple-Negative Breast Cancer From the GePARQuinto Study, *Jl of Cl Oncology*, 2018;36 (22):2281-2287 ◀◀
29. Walko C, Pharm D, Capecitabine: A Review, *Clinical Therapeutics*, 2005;25:23-44 ◀
30. Masuda N, Lee S-J, Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after preoperative Chemotherapy, *The New England Journal of Medicine*, 2017;376:2147-59 ◀◀
31. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976; 294: 405-410 ◀
32. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 902-906 ◀
33. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-942 ◀
34. Martín M, Villar A, Solé-Calvo A, González R, Massuti B, Lizón J, et al.; GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group). Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol*. 2003; 14:833-42 ◀
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials, *Lancet* 2012, 379:432-444 ◀
36. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al: Phase II trial of Taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83:1797-1805 ◀
37. Henderson C, Berry D, Improved Outcomes from Adding Sequential Paclitaxel but Not from Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer, *J. Cl. Of Oncology*, 2003: 21:976-983 ◀
38. Mamounas E, Bryant J, Paclitaxel After Doxorubicin Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: Results From NSABP B-28, *Jl Cl of Oncology*, 2005:23 (16):3686-3696 ◀
39. Sparano J, Zhao F, Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer, *Jl Cl of Oncology*, 2015;33:2353-2360 ◀◀
40. Hryniuk W, Levine MN: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage 2 breast cancer. *J Clin Oncol*, 1986; 4:1162-1170 ◀
41. Norton L: A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res*, 1988; 48:7067-7071 ◀
42. Moebus V, Jackisch C, Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study, 2010;28 (17):2874-2880 ◀◀
43. Guarneri V, Dieci MV, Conte P. Relapsed triple-negative breast cancer: challenges and treatment strategies. *Drugs*. 2013;73(12):1257-65 ◀
44. André F1, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol*. 2012 ;23 Suppl 6 ◀
45. Mauri D, Tsali L, Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis, 2010;36:69-74 ◀
46. Chan S, Noel D, Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer, 1999, 17:2341-54 ◀
47. Guía de práctica clínica: cáncer de mama metastásico: Terapia no AntiHer2, *Instituto Nacional del Cáncer*, 2015 ◀
48. Fumoleau P, Lartigandier R, Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer, *European Journal of Cancer*, 2004;40:536-542 ◀
49. Tutt A, Tovey H, Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial, *Nature Medicine*, 2018;24(5):628-637 ◀◀
50. Robson M, Senkus E, Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation, *N Engl J Med*, 2017,377(6): 523-533 ◀
51. Litton JK, Rugo H, Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation, 2018;379 (8):753-763 ◀◀
52. Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*, 2015; 6: 5449-64 ◀◀
53. Schmid P, Adams S, Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, *N Engl J Med*, 2018;379:2108-21 ◀

ÍNDICE

RESÚMEN	Pág. 3
I. INTRODUCCIÓN	Pág. 4
II. DESARROLLO	Pág. 7
2.1. Generalidades de los tumores triple negativos	pág. 7
2.2. Clasificación molecular en los tumores triple negativos	pág. 8
2.4.1.1. Nuevos Subtipos moleculares de los Triple Negativos	Pág. 17
2.5. Gen BRCA en tumores triple negativos	Pág. 35
2.5. Tratamiento en tumores triple negativos	Pág. 35
2.5. Tratamiento neoadyuvante	Pág. 35
2.5. Tratamiento adyuvante	Pág. 35
2.4.1.1. Tratamiento del tumor Triple Negativo Metastásico y Recáidas	Pág. 17
2.5. Algoritmo de tratamiento	Pág. 35
III. CONCLUSIONES	Pág. 40
IV. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 41