

CÁNCER DE MAMA TRIPL NEGATIVO

HOT TOPICS



CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

HOT TOPICS

UNA PUBLICACIÓN REALIZADA POR



SPOM Sociedad Peruana de
Oncología Médica

JUNTA DIRECTIVA DE SPOM:

Dra. Silvia Neciosup
Dr. Alejandro Figueroa
Dr. Hugo Fuentes
Dr. Oscar Carnero
Dr. Carlos Desposorio
Dr. Paola Montenegro
Dra. Essy Madariegue
Dr. Marco Gálvez

COMITÉ EDITOR:

Dr. Hugo Fuentes
Dra. Zaida Morante
Dr. Guillermo Valencia
Dra. Patricia Rioja

COORDINADORES DEL TEMA

Dr. Henry Gómez
Dr. Hugo Fuentes
Dra. Zaida Morante
Dra. Patricia Rioja

LIMA - PERÚ 2022



Este documento está bajo la Licencia de Creative Commons:
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).
Para mayor información sobre los usos de este documento visite:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



ABREVIATURAS

ADC	Conjugado anticuerpo fármaco
ADN	Ácido desoxiribonucleico
AR	Receptor de andrógeno
BL	Basal like (subtipo)
BRCA	Breast cancer gene
CC	Cirugía de conservación
CI	Células inmunitarias (infiltrantes del tumor)
CK	Citokeratina
CM	Cáncer de mama
CMH	Cáncer de mama hereditario
CPS	Puntuación positiva combinada (siglas en inglés)
CT	Células tumorales
CTC	Células tumorales circulantes
DC	Células dendríticas
dMMR	Déficit en la reparación de desajustes del ADN
EEUU	Estados Unidos de América
ESMO	European Society for Medical Oncology
EGFR	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
GPMB	Glicoproteína no metastásica b
HER2	Receptor de factor de crecimiento humano tipo 2
HR	Hazard ratio
HRD	Deficiencia en recombinación homóloga
HRR	Reparación por recombinación homóloga
IC	Intervalo de confianza
ICI	Inhibidores de punto de control



ABREVIATURAS

IHQ	Inmunohistoquímica
IM	Inmunoenriquecido (subtipo)
ki67	Índice de proliferación
LAG-3	Lymphocyte activation gene-3
LAR	Receptor de andrógeno luminal
LDH	Lactato deshidrogenasa
LOH	Pérdida de heterocigosidad
LST	Transición de estado a gran escala
M	Mesenquimal (subtipo)
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MSI	Inestabilidad de microsatélites
MSI-H	Alta inestabilidad de microsatélites
mut/MB	Mutaciones por megabase
N+	Ganglio positivo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-generation sequencing
NHEJ	Unión de extremos no homólogos
NK	Natural killer
NOS	Not otherwise specified (histología)
OR	Odds ratio
PARP	Poli (ADP-ribosa) polimerasa
pCR	Respuesta patológica completa
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
QT	Quimioterapia
REB	Ruptura por escisión de bases



ABREVIATURAS

RCB	Carga tumoral residual (siglas en inglés)
RCD	Ruptura de cadena doble
RCS	Ruptura de cadena simple
RE	Receptor de estrógeno
RH	Receptor hormonal
RP	Receptor de progesterona
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLP	Sobrevida libre de progresión
SLR	Sobrevida libre de recurrencia
T	Tumor (tamaño)
Th	Linfocito T helper
TIA	Desequilibrio alélico telomérico
TILs	Linfocitos infiltrantes del tumor
TMB	Carga mutacional tumoral (tumor mutational burden)
TNBC	Cáncer de mama triple negativo
Treg	Linfocitos T reguladores
Trop-2	Antígeno de la superficie celular del trofoblasto 2
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular



CONTENIDO

01	PRÓLOGO	09
02	ENFERMEDAD TEMPRANA	
	Clasificación Molecular del cáncer de mama Triple Negativo	11
	Rol de los Tils en Neoadyuvancia	14
	Tratamiento Médico Neoadyuvante: Quimioterapia Estándar, Rol de Platinos e Inmunoterapia	17
	Manejo de Enfermedad Residual	20
	Cirugía Oncoplástica	23
	Cirugía de Mama en BRCA Mutado u otros Síndromes Heredo Familiares	27
	Eficacia de Radioterapia en pacientes con Síndromes Heredo Familiares	30
03	ENFERMEDAD METASTÁSICA	
	Biomarcadores en Cáncer de mama Triple Negativo	35
	Estudios de Inmunoterapia en Enfermedad Metastásica	49
	Rol de Inhibidores PARP en Cáncer de mama Triple Negativo	53
	Nuevas Terapia: Anticuerpo Conjugado	57

PRÓLOGO

01

PRÓLOGO

En la actualidad, el cáncer de mama es considerado un problema de salud pública nacional, siendo la neoplasia más frecuentemente diagnosticada y segunda en mortalidad en las mujeres peruanas. En el caso del cáncer de mama triple negativo, es un subtipo de difícil manejo por su alta tasa de recurrencia y progresión a pesar de recibir terapia estándar tanto en enfermedad temprana y avanzada. Además, los pacientes con enfermedad triple negativo son considerados históricamente una población con una necesidad insatisfecha de tratamiento: sólo se ha contado con quimioterapia como la única alternativa de tratamiento médico oncológico. No obstante, los avances de la Oncología Médica, Patología, Genética y Oncología Molecular y Oncología de Precisión han permitido el desarrollo de nuevos biomarcadores y opciones terapéuticas en este escenario.

Este manual “Hot topics cáncer de mama triple negativo” incluye temas de interés actuales respecto al diagnóstico y abordaje de esta patología, en el marco de un manejo multidisciplinario. Involucra a especialistas en Oncología Médica, Cirugía Oncológica, Patología y Radioterapia quienes participan en su manejo. En este subtipo, se encuentran en investigación nuevos y potenciales biomarcadores para objetivo terapéutico.

En el bloque de enfermedad temprana, se aborda: Clasificación molecular del cáncer de mama, rol de los linfocitos intratumorales (TILs), tratamiento neoadyuvante (quimioterapia estándar, rol de platinos, inmunoterapia), cirugía oncoplástica, manejo de la enfermedad residual post neoadyuvancia.

En el caso de la enfermedad avanzada, se discuten los siguientes temas: Eficacia de la radioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo, biomarcadores en triple negativo, biomarcadores emergentes, rol de los inhibidores PARP y nuevas terapias (conjugados anticuerpo fármaco).

Cada capítulo ha sido redactado por un grupo de expertos que laboran dentro de las diversas instituciones de salud pública y privadas del país, quienes dentro de su práctica clínica diaria han cultivado información y la aplican de forma constante en sus pacientes.

A nombre de la junta directiva de la Sociedad Peruana de Oncología Médica, un agradecimiento a cada uno de los médicos especialistas encargados de la redacción de cada capítulo y por abordar temas actuales de gran interés para el cáncer de mama triple negativo.

De igual forma, mi agradecimiento especial al Comité Editor de este manual, por su dedicación inigualable y el valioso tiempo empleado en la finalización de este proyecto.

Atentamente

Dra. Tatiana Vidaurre
Medicina Oncológica

ENFERMEDAD TEMPRANA

OS

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Dr. Daniel Zanabria
Patología Oncológica

El cáncer de mama triple negativo se define como una neoplasia maligna que no expresa receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2. Su heterogeneidad molecular, así como su independencia hormonal la convierten en una neoplasia agresiva con una gran limitante al momento de desarrollar dianas moleculares terapéuticas. (1,2,3). La subtipificación del mismo a través de la revelación de sus vías moleculares, proporciona información relevante sobre la respuesta a la quimioterapia y el potencial desarrollo de terapias personalizadas (4).

Frecuencia	Luminales		HER2		Triplenegativo	
	50%	15%	20%		15%	
Tipo molecular	Luminal A	Luminal B	Luminal	Enriquecido	No basal-like	Basal-like
Receptor E	+++	++	++	-	-	-
Receptor Pr	+++ (>20%)	+/-	+/-	-	-	-
HER2	-	-	+++	+++	-	-
CK 5/6	-	-	-	-	-	+++
HER1	-	-	-	-	-	+++
Grado histológico	I y II	II y III	III	III	III	III
KI67	< 14%	14-30%	> 14%	alto	alto	alto
Mutaciones		BRCA2		en p53 (40-80%)		en p53 (100%) 85% de BRCA1

Tabla 1. Subtipos moleculares del cáncer mamario según estudio de inmunohistoquímica.

El subtipo triple negativo se caracteriza por la ausencia de expresión de RE y HER2; sin embargo, destaca la presencia de otras alteraciones moleculares como sobreexpresión de citoqueratinas basales (CK5/6, CK17), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y de genes involucrados en la proliferación celular; así como mutaciones en el gen p53 y mutaciones en la línea germinal BRCA1, que le confieren un comportamiento más agresivo a pesar de su alta sensibilidad a la quimioterapia (7,3,8,9).

Subtipo	Marcadores diagnósticos
BL	CK-5/6,EGFR
IM	Ninguno
M	Claudina, E-cadherina
LAR	Receptor de andrógenos

Tabla 2. Subtipos moleculares de cáncer de mama triple negativo y marcadores de inmunohistoquímica

SUBTIPOS MOLECULARES DEL CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Estudios genómicos y moleculares como Vanderbilt, PAM50, Baylor y el estudio francés han determinado la existencia de cuatro subtipos principales de cáncer de mama triple negativo (5,6) . A continuación se detallan:

- **Subtipo basal like (BL):** se caracteriza por alteraciones en el ciclo celular y daño en el ADN, este subtipo es muy sensible a los fármacos derivados del platino y a los inhibidores de la polimerasa (ADP-ribosa). Los genes BRCA1 y BRCA2 funcionan como supresores de tumores y desempeñan funciones importantes en los sistemas de reparación del ADN, específicamente en la reparación de roturas de doble cadena mediante recombinación homóloga, en este subtipo, los genes BRCA1 y BRCA2 presentan mutaciones (10,11) Dentro de este grupo se ha identificado el subtipo basal like 1 (BL1) que tiene un incremento de la tasa de respuesta patológica completa (pCR) (52%), y el subtipo basal 2 (BL2) que posee alteraciones genéticas únicas que implican la señalización de factores de crecimiento y de las vías EGF, MET e IGF1R. Este subtipo tiene una tasa de respuesta menor que BL1 (12).

- **Subtipo inmunoenriquecido (IM):** estos tumores se presentan con alteraciones en genes asociados con funciones de células inmunitarias. El PD-1 es un receptor inhibidor de células T que actúa al unirse a su ligando, se expresa en las células cancerosas, la activación de esta vía protege a las células

activación de esta vía protege a las células neoplásicas de la muerte mediada por células inmunitarias, la inhibición de PD-1 restaura los efectos antitumorales de las células T. (6) Las inmunoterapias, incluidos los inhibidores de los puntos de control inmunológico, tienen eficacia en este subtipo.

- **Subtipo mesenquimal (M):** se caracteriza por poseer grupos de genes asociados con la motilidad celular, interacciones de la matriz, factores de crecimiento y transición epitelial-mesenquimal. Varios autores sugieren que este tipo de tumores pueden ser sensibles a los inhibidores de mTOR debido a que estas células exhiben señalización PI3K/AKT/mTOR activada como resultado de la mutación de PI3K (5,8).

- **Subtipo receptor de andrógenos luminal (LAR):** pertenece a la familia de receptores de hormonas esteroides nucleares con características histológicas apocrinas, presenta alteraciones en genes que regulan el ciclo celular, la apoptosis y que promueven la migración e invasión celular. Estudios han demostrado que la supresión de receptores de andrógenos en enfermedad triple negativo mejora la sensibilidad a la quimioterapia al disminuir la población de células madre cancerosas resistentes, se ha demostrado además que las mutaciones del gen PI3K ocurren con frecuencia en pacientes con este tipo de tumores. (5) Se ha encontrado un efecto sinérgico con la combinación de antagonistas de receptores de andrógenos e inhibidores de PI3K y se los ha propuesto como estrategia terapéutica.

Subtipo	Características moleculares	Marcadores diagnósticos
BL1	Daño en el DNA y alteraciones en el ciclo celular	ATR/BRCA, Ki-67
BL2	Vías metabólicas sobre expresadas del factor de crecimiento y expresión de marcadores mioepiteliales.	EGFR, IGF1R, NGF, MET, Wnt, b-catenina, EPHA2, TP63.
IM	Genes involucrados en señales de transducción inmune	IL-12, IL-7, NFKB, TNF, JAK/STAT.
M	Genes involucrados en la motilidad y diferenciación celular.	Wnt, ALK, TGFB.
LAR	Vías de regulación hormonal incrementadas, mutaciones de PIK3	AR,FOXA1, KRT18, XBP1

Tabla 3. Subtipos moleculares de cáncer de mama triple negativo y marcadores importantes para el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2014 Mar 11;30(4):2–8.

2. Acevedo F, Camus M, Vial C, Panay S, Abarca M, Domínguez F, et al. Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia preoperatoria: Experiencia de un centro. *Rev Med Chil.* 2015 Jun;143(6):724–32.

3. Reigosa A, Hardisson D, Sanzi F, Caleiras E, Saldivia F, Fernández A. Subclassification of the molecular types of breast cancer based on the expression of immunohistochemical markers and evolution. *Invest Clin.* 2016 Jun;57(2):187–216.

4. Lee Y-M, Oh MH, Go J-H, Han K, Choi S-Y. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer: understanding of subtype categories and clinical implication. *Genes Genomics.* 2020 Dec 3;42(12):1381–7.

5. Zhao S, Zuo W-J, Shao Z-M, Jiang Y-Z. Molecular subtypes and precision treatment of triple-negative breast cancer. *Ann Transl Med.* 2020 Apr; 8(7):499–499.

6. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, Liveringhouse CL, Ahmed KA, Orman AG, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer.* 2018 Jul;98(5):48–58.

7. Arrechea Irigoyen MA, Vicente García F, Córdoba Iturriagoitia A, Ibáñez Beroiz B, Santamaría Martínez M, Guillén Grima F. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *An Sist Sanit Navar.* 2011 Aug;34(2):219–33.

8. Acevedo F, Camus M, Vial C, Panay S, Abarca M, Domínguez F, et al. Inmunohistoquímica convencional como predictor de respuesta y sobrevida en pacientes con cáncer de mama tratadas con

quimioterapia preoperatoria: Experiencia de un centro. *Rev Med Chil.* 2015 Jun;143(6):724–32.

9. Staaf J, Glodzik D, Bosch A, Vallon-Christersson J, Reuterswärd C, Häkkinen J, et al. Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. *Nat Med.* 2019 Oct 30;25(10):1526–33.

10. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, Liveringhouse CL, Ahmed KA, Orman AG, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer.* 2018 Jul;98(5):48–58.

11. Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, Aftimos P, Piccart M, Rothe F, et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann Oncol.* 2018 Apr;29(4):895–902.

12. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018 May 30;24(5):628–37.

ROL DE LOS LINFOCITOS INTRATUMORALES (TILS) ESTROMALES EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Dr. Franco Doimi
Patología Oncológica

Los linfocitos Intratumorales (TILs) estromales son conocidos prácticamente desde los inicios de la Patología moderna y siempre han levantado mucho interés en diversos tipos de cáncer entre ellos el cáncer de mama.

Específicamente se tienen reportes de la presencia de TILs en cáncer de mama de tipo medular, esto asociado a mejor sobrevida y reportes de mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante (1).

Con el desarrollo de las investigaciones del microambiente tumoral se logró identificar que la respuesta inmune tenía un rol muy importante en la evolución del cáncer de mama y no sólo podría ser un factor predictivo de respuesta al tratamiento sino un factor pronóstico en ciertos tipos de cáncer de mama.

Uno de los grupos más importantes que comenzó a estudiar los TILs fue el GBOG (German Breast Oncology Group, por sus siglas en Inglés) y con el Dr. Carsten Denkert médico patólogo alemán que por ese tiempo realizaba sus investigaciones en el Hospital Universitario Charité de Berlín.

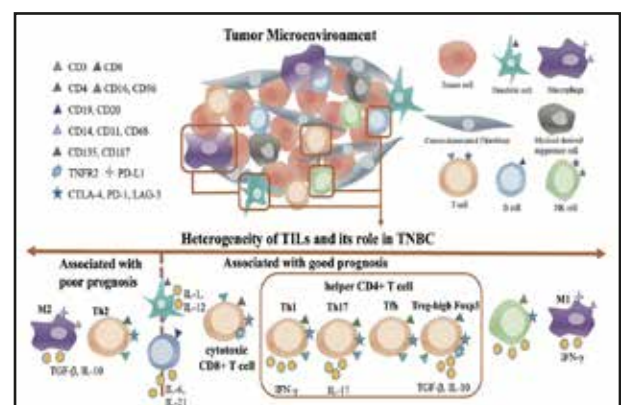
Las investigaciones del Dr. Denkert fueron publicadas en el año 2010 donde demostró que la presencia de TILs en cáncer de mama triple negativo (TNBC) se encontraba directamente relacionada a la respuesta patológica e incluso a respuesta patológica completa (pCR) encontrando que niveles mayores de 50% tenían índices de pCR mayores del 40% vs. 12% del grupo de cánceres de mama en general (2).

Investigaciones posteriores lograron identificar que ésta relación también era evidente en cáncer de mama HER2 positivo y no solo era un factor predictivo sino que

(también factor pronóstico, siendo en cánceres de tipo luminal factor de pronóstico adverso (3,4,5)

La quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama temprano correlaciona con índices de respuesta clínica entre 70 y 90% aunque la pCR se observa entre el 10 y 25% siendo este indicador muy robusto del beneficio de la quimioterapia (6,7), por eso el estudio de la biopsia prequirúrgica es de suma importancia para identificar factores que pueden predecir la respuesta patológica.

La respuesta inmune antitumoral es mediada por linfocitos T y B, en cáncer de mama la infiltración extensa por linfocitos T citotóxicos CD8+ y se asocia a mejora de la sobrevida y respuesta a la terapia (10,11,12), la presencia de linfocitos T CD4+ en general se correlaciona con respuestas favorables y adversas, sin embargo los linfocitos de la subpoblación Th1 se asocian con respuestas favorables mientras que los Th2 se asocian a pronóstico adverso. Asimismo, la presencia de linfocitos T foliculares helper (Tfh) y Th17 también se asocian a respuestas favorables. El rol de los linfocitos B no ha sido bien definido y sigue siendo controversial (8,9,10)



Fuente: European Review for Medical and Pharmacological Sciences. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC

Ante la necesidad de armonizar el estudio de los TILs estromales en cáncer de mama, el International TILs Working Group en el año 2014 liderado por el Dr. Roberto Salgado se reunió para desarrollar un grupo de recomendaciones para la evaluación de los linfocitos intratumorales en cáncer de mama en aras de lograr una estandarización de la lectura por parte de los patólogos (11)

Principales recomendaciones para la evaluación de Linfocitos intratumorales en cáncer de mama según el International TILs Working Group (11):

1.- Los TILs deben ser reportados en el componente estromal (% de linfocitos que ocupan el estroma).

2.- Los TILs que deben ser evaluados son los que se encuentran en los bordes del tumor invasivo.

3.- Excluir los linfocitos fuera de los bordes tumorales, adyacentes a carcinoma intraductal o en tejido mamario no tumoral.

4.- Excluir los linfocitos que se encuentran en áreas de necrosis, artefacto de compresión, hialinización o zona de biopsia previa.

5.- Todas las células mononucleares incluidos linfocitos y células plasmáticas son incluidos en el conteo, se excluyen polimorfonucleares.

6.- Una sección (4-5 micras, 200 - 400X) por paciente es considerada suficiente.

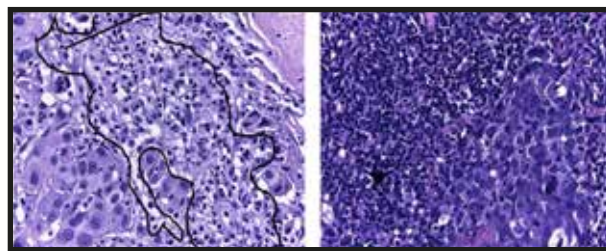
7.- Las muestras de especímenes quirúrgicos son preferidos de ser posibles, las biopsias core son utilizadas en casos de neoadyuvancia, actualmente no se ha validado la metodología para el score de TILS luego de neoadyuvancia.

8.- Se debe evaluar el espécimen completo, no utilizar "hot spots".

9.- En la práctica diaria los patólogos de reportar en rangos de 5 - 10% y como se sientan más confortables

10.- Los TILs son un parámetro continuo y semicuantitativo, por ejemplo TILs 80% significa que el 80% del componente estromal está ocupado por linfocitos.

11.- No existe un punto de corte definido sin embargo lo que se intenta traducir es que se trata de un tumor que presenta mayor componente linfoide que tumoral por eso los puntos de corte se encuentran entre 50 y 60% según los estudios.



Ejemplos de conteo de TILs en cáncer de mama: A) Cáncer de mama ductal NOS TILs: 20% B) Cáncer de mama ductal NOS con características medulares. TILs: 80% (Fuente: Patología Oncológica SAC - Dr Franco Doimi).

Estudios realizados en el Perú han demostrado que la presencia de linfocitos intratumorales (TILs) estromales con un importante factor pronóstico así como la relación con genes de reclutamiento celular como el CCL5 así como la presencia de TILs en especímenes post neoadyuvancia demostrando que la activación de genes en otras vías como la del RAS/MAPK, en ambos trabajos tanto en biopsias previas a la neoadyuvancia como en post neoadyuvancia la presencia de TILs estromales fue el factor más importante de sobrevida (12,13).

Luego varios años de presentaciones en diversos congresos, múltiples publicaciones y participación de varios consensos internacionales se incorporaron los TILs en las recomendaciones del consenso de St. Gallen del año 2019 y en la actualidad cada día es más frecuente observar reportes de patología que incluyen el porcentaje de TILs (14).

El microambiente tumoral es un ecosistema complejo que contiene células inflamatorias heterogéneas algunas que trabajan a favor y otras en contra de las células tumorales, es conocido que el gran avance en las inmunoterapias y específicamente en los inhibidores de punto de control (checkpoint inhibitors) que ejercen su función e nivel de la interacción de la célula tumoral y el linfocito T. Sin embargo, la respuesta inmune sigue siendo compleja e incluye a diversas células inmunes como células mieloides, natural killer (NK) y células B que juegan un rol en la respuesta inmunológica contra las células tumorales, tema en constante investigación que resulta un reto para terminar de comprender la respuesta inmune ante los tumores (15).

El estudio estandarizado de TILs en cáncer de mama triple negativo cuenta con respaldo científico y forma parte de las

recomendaciones de consensos tan importantes como St. Gallen 2019 así mismo resulta ser un método sencillo, reproducible y muy económico para poder predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante y pronóstico del cáncer de mama triple negativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF, et al. Medullary carcinoma of the breast: interobserver variability in histopathologic diagnosis. *Mod Pathol* 1995;8:31–38
2. Denkert C, Loibl S et al. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* Vol 28, number 1, Jan 1 2010.
3. De Azambuja et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *The Lancet Oncology*. 2014
4. Untch, M et al. Neoadjuvant treatment with Trastuzumab in HER2 positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *Journal of Clinical Oncology*. April 2020; 28(12): 2024-31.
5. Untch, M et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, Feb 2012; 13(2):135-44.
6. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456-1466, 2002 .
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685, 1998.
8. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1949–1955.
9. Liu S, Foulkes WD, Leung S et al. Prognostic significance of FOXP3+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer depends on estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor-2 expression status and concurrent cytotoxic T-cell infiltration. *Breast Cancer Res* 2014; 16: 432.
10. Seo AN, Lee HJ, Kim EJ et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer* 2013; 109: 2705–2713.
11. R. Salgado, C. Denkert, et al. *Annals of Oncology* 26: 259–271, 2015 doi:10.1093/annonc/mdu450 Published online 11 September 2014.
12. Loi, S. Denkert C, Doimi F, Gomez H, et al. RAS/MAPK Activation Is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple- Negative Breast Cancer: Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2016.
13. Araujo J, Balko J, Doimi F, Bretel D et al. Effect of CCL5 expression in the recruitment of immune cells in triple negative breast cancer. *Scientific Reports*. 2018.
14. Balica M et al. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2019;14:103–110.
15. Yuanyuan Zhang and Zemin Zhang. The History and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor infiltration immune cells and their therapeutic implications. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020.

TRATAMIENTO MÉDICO NEOADYUVANTE: QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR, ROL DE PLATINOS, INMUNOTERAPIA

Dr. Oliver R. Rúa Fernández
Medicina Oncológica

En la quimioterapia neoadyuvante es el estándar de atención para el paciente con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado e inoperable, la respuesta patológica completa (pCR) al tratamiento predice los resultados clínicos en este subgrupo de pacientes (1). Los CMTN presentan características clinicopatológicas que respaldan su comportamiento agresivo en comparación con los no CMTN: tamaño tumoral medio alto, grado más alto y alto índice de proliferación en el momento del diagnóstico (2).

El CMTN se asocia más comúnmente con mutaciones en el gen del cáncer de mama (BRCA), con más del 80% de los cánceres de mama con mutación en BRCA1 y casi el 10% de los cánceres de mama con mutación en BRCA2 (3).

Los genes del cáncer de mama codifican componentes cruciales de los mecanismos de reparación de daños en el ADN, como la deficiencia de recombinación homóloga (HRD) y la estabilidad del ADN (3). Los defectos de recombinación del ADN homólogo hacen que los CMTN sean más susceptibles a los agentes que dañan el ADN, incluidos los agentes citotóxicos en base a platino o los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (4).

El estándar de atención del CMTN en el entorno neoadyuvante actualmente comprende una combinación de antraciclinas, taxanos y agentes alquilantes. La pCR después del tratamiento neoadyuvante se asocia con una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) (1). El tener enfermedad residual en la patología posterior a la quimioterapia neoadyuvante permite definir un

subconjunto de pacientes con CMTN que se benefician de la quimioterapia adyuvante (5).

El uso secuencial de quimioterapia con antraciclinas y taxanos se usa principalmente en base a la evidencia retrospectiva del análisis de subgrupos antes de 2010, y es el estándar de tratamiento para escenario neo/adyuvante (6). El ensayo GeparTrio evaluó la tasa de pCR después de antraciclinas, ciclofosfamida y taxanos neoadyuvantes. El análisis de subgrupos de esta cohorte reveló tasas de pCR de hasta el 57% (7).

Los regímenes neoadyuvantes a base de platino mostraron tasas superiores de pCR en comparación con los regímenes de quimioterapia estándar en varios ensayos clínicos aleatorizados. El CALGB 40603/Alliance fue un ensayo aleatorizado de fase II diseñado para evaluar la adición de carboplatino y/o bevacizumab a los regímenes neoadyuvantes en pacientes con CMTN en estadio II-III. El brazo de carboplatino tuvo un mayor porcentaje de pCR (41% vs. 54%). A pesar de una mayor pCR, la adición de carboplatino no mejoró la sobrevida global (SG) a largo plazo (8,9).

Un análisis retrospectivo de 6903 pacientes incluyó a 102 pacientes con mutación germinal en BRCA1, que recibieron quimioterapia neoadyuvante de los cuales 24 de 102 pacientes lograron pCR, con la tasa más alta de pCR para portadores de BRCA1 que recibieron terapia neoadyuvante con cisplatino (83%; 10 de 12 pacientes); no se informaron datos de sobrevida (10).

La adición de un agente de platino a la quimioterapia neoadyuvante estándar basada en antraciclinas y taxanos ha sido objeto de

una extensa investigación, y la mayoría de los ensayos clínicos muestran un beneficio en la tasa de pCR. A pesar de los aumentos en la sobrevida libre de enfermedad (SLE), ningún ensayo clínico demostró un beneficio en la SG.

Un metanálisis reciente de ensayos clínicos que compararon la adición de carboplatino al régimen estándar de antraciclina-taxano mostró un beneficio en la SLE (HR: 0,60; IC del 95 %: 0,47-0,78; $p < 0,001$) y la SG (HR: 0,69, 95 % IC: 0,50-0,95, $p = 0,02$) además de mayor toxicidad (11).

El cáncer de mama se clasifica como un cáncer no inmunogénico pero el CMTN tiene características como linfocitos infiltrantes de tumores (TILs), expresión de moléculas de evasión inmune (PD-L1) e inestabilidad genómica que indican características inmunogénicas. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios mejoran los resultados en comparación con la quimioterapia estándar sola en el entorno metastásico por tal motivo se estudió en el escenario neoadyuvante (12).

El CMTN temprano presenta tasas más altas de expresión de TILs y PD-L1 que el cáncer de mama avanzado, lo que sugiere un entorno inmunitario más favorable y, por lo tanto, un beneficio potencialmente mayor de la inmunoterapia (13).

El ensayo fase III KEYNOTE-522 que adiciona pembrolizumab a carboplatino y paclitaxel, seguido de ciclofosfamida con epirubicina o doxorubicina en neoadyuvancia, mejora la pCR (65% vs. 51%). El perfil de toxicidad de grado ≥ 3 es similar para ambos brazos. A diferencia del escenario metastásico, los pacientes con tumores PD-L1 negativos también se beneficiaron de la adición de pembrolizumab a la quimioterapia, en términos de pCR y SLE (14).

El estudio de fase III IMpassion031 investigó atezolizumab o placebo además de nab-paclitaxel, seguido de antraciclina y ciclofosfamida para CMTN en estadio II y III; arrojó resultados comparables a los del ensayo KEYNOTE-522. Se observó una tasa de pCR significativamente mayor en el brazo de atezolizumab (57.6% vs. 41.1% en el brazo de placebo; $p=0,0044$). A diferencia de KEYNOTE-522, la diferencia en la tasa de pCR

entre atezolizumab y placebo fue mayor en la cohorte positiva para PD-L1, con un aumento absoluto del 19.5% en comparación con el 13.3 % en la cohorte negativa para PD-L1 (15).

El ensayo fase II I-SPY2 evaluó pembrolizumab semanal en combinación con paclitaxel seguido de doxorubicina y ciclofosfamida, mejoró las tasas de pCR en las pacientes con CMTN (60% vs. 22%) (16).

El ensayo GeparNUEVO evaluó el uso de durvalumab asociado a nabpaclitaxel semanal seguido de cuatro ciclos de epirubicina asociado a ciclofosfamida. Durante la "fase de ventana" del tratamiento en la que se evaluaron 117 pacientes que recibieron un solo agente durvalumab o placebo dos semanas antes del inicio de nabpaclitaxel, los pacientes que recibieron durvalumab tenían una tasa significativamente mayor de pCR (61% vs. 41%). En la población general no se alcanzó significancia estadística (OR 1.53, IC 95%, 0.82-2.84) (17).

El ensayo NeoTRIP evaluó el uso de Atezolizumab en neoadyuvancia en comparación con quimioterapia. Si bien no hubo diferencia entre las tasas de pCR (43% vs. 40.8%), se espera el reporte del objetivo primario (SLE) (18).

Los inhibidores de puntos de control inmunitarios amplían el armamento escaso contra el CMTN. En el escenario neoadyuvante los resultados son alentadores al agregar inmunoterapia a la quimioterapia, que se ve reflejado en varios ensayos clínicos fase III.

En vista de las características agresivas y resultados sombríos de esta enfermedad se debe adoptar la inmunoterapia como tratamiento estándar en el CMTN estadio clínico II y III, pero se debe tener en cuenta que este tipo de medicamentos tiene limitaciones, por lo que se debe seguir investigando en el descubrimiento de nuevos biomarcadores para la optimización de respuestas y toxicidades.

BIBLIOGRAFÍA:

1. 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. *J Clin Oncol.* 2012;30:1796-1804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
2. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2008;22:1233-1239.
3. Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, Hajduch M. Genetic markers in triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018;18:e841-e850. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.023.
4. Li ZY, Zhang Z, Cao XZ, Feng Y, Ren S-S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2020;48:300060520964340. doi: 10.1177/0300060520964340.
5. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376:2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
6. Bidard FC, Matthieu MC, Chollet P, et al. p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes. *Ann Oncol.* 2008;19:1261-1265. doi: 10.1093/annonc/mdn039.
7. von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:542-551. doi: 10.1093/jnci/djn085.
8. 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). *J Clin Oncol.* 2015;33:13-21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
9. Shepherd JH, Ballman K, Polley M-YC, et al. CALGB 40603 (Alliance): long-term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40:1323-1334. doi: 10.1200/jco.21.01506.
10. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:375-379. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7019.
11. Pathak N, Sharma A, Elavarasi A, et al. Moment of truth-adding carboplatin to neoadjuvant/adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer improves overall survival: an individual participant data and trial-level meta-analysis. *Breast.* 2022;64:7-18. doi: 10.1016/j.breast.2022.04.006.
12. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer.* 2016;4:59.
13. Szekely B, Bossuyt V, Li X, et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:2232-2239.
14. Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol.* 2019;30:v853-v854. doi: 10.1093/annonc/mdz394.003.
15. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind,

MANEJO DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL POST NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Dr. Oliver R. Rúa Fernández
Medicina Oncológica

Tradicionalmente el cáncer de mama ha sido abordado mediante cirugía mamaria y posterior quimioterapia adyuvante. La quimioterapia (QT) neoadyuvante ha surgido como una opción de abordaje en cáncer de mama localmente avanzado o de biología agresiva preferentemente en el tipo triple negativo y HER2 (1). Esta estrategia ofrece como objetivos principales la posibilidad de desescalar la intervención quirúrgica, proporciona información pronóstica sobre la respuesta obtenida y sirve como un escenario de evaluación de nuevos medicamentos. Asimismo, la quimioterapia neoadyuvante puede cambiar una enfermedad con compromiso ganglionar positivo a tener patología ganglionar negativa. Esto ha abierto la posibilidad de plantear el desescalamiento del manejo axilar en este escenario.

La quimioterapia neoadyuvante ha demostrado impactar en el pronóstico de los pacientes mejorando la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en las pacientes que han obtenido respuesta patológica completa (2). No obstante muchas pacientes no consiguen obtener una respuesta patológica completa, por lo que se han desarrollado diferentes estrategias para el manejo de la enfermedad residual que varían en función del subtipo de cáncer de mama (2).

Un parámetro con valor pronóstico estudiado en el escenario de neoadyuvancia es el RCB (Residual Cancer Burden), el que ha demostrado ser un fuerte predictor de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (2,3).

En el estudio CREATE-X, se demostró que en las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo con enfermedad residual tras

neoadyuvancia, el tratamiento con Capecitabina por 6 a 8 ciclos mejora la tasa de SLE a los 5 años (de 67.6 % a 74.1% con capecitabina). Dicho beneficio fue observado de manera importante en las pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) (SLE 69.8% con capecitabina vs. 56.1%). Por lo tanto, la Capecitabina se ha posicionado como un estándar en enfermedad residual post-neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama triple negativo (4).

Se han estudiado otras estrategias para el manejo de la enfermedad residual en cáncer de mama temprano en el caso de pacientes HER2 negativos así como el uso de inmunoterapia con inhibidores de checkpoint y la posibilidad de usar terapia biológica como son los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP).

La inmunoterapia también ha ido ganando un espacio en el manejo de la enfermedad residual en la neoadyuvancia del cáncer de mama. El ensayo KEYNOTE-522 ha sido el primer estudio que demostró el beneficio de pembrolizumab en cáncer de mama temprano postneoadyuvancia, administrado además de la quimioterapia neoadyuvante y de forma adyuvante después de la cirugía, representando un cambio de paradigma para el tratamiento en estadios tempranos en este tipo de pacientes.

En el estudio fase 3 de Schmid et al publicado en NEJM 2020, más de 1000 pacientes con cáncer de mama triple negativo fueron tratadas con Pembrolizumab y QT neoadyuvante vs sólo QT y posterior a la cirugía mamaria recibieron Pembrolizumab adyuvante vs placebo. El brazo experimental demostró mejorar la respuesta patológica

completa pCR con un 64.8% con Pembrolizumab vs 51.2% del grupo placebo. Otros ensayos en marcha están incluyendo Atezolizumab y Avelumab en el manejo de la enfermedad residual (NCT02530489 y NCT02926196) (5).

En la actualidad diferentes ensayos clínicos están explorando estrategias de tratamiento en este escenario de enfermedad. Con respecto al uso de inhibidores PARP en la post-neoadyuvancia, el ensayo fase III OLYMPIA reclutó pacientes HER2-negativas con BRCA mutación germinal tratadas con 1 año de Olaparib adyuvante o placebo tras cirugía y neoadyuvancia en pacientes con enfermedad residual. La SLE a los 3 años fue significativamente mayor en el grupo de Olaparib con un 85.9% vs 77.1 % en el grupo placebo (HR 0.58; 99.5% CI, 0.41 - 0.82; p < 0.001).

El papel de los inhibidores de CDK 4/6 (CDKis) se está investigando el entorno post-neoadyuvante en el estudio fase III PENELOPE-B para pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 negativo que no lograron pCR tras QT neoadyuvante a base de taxanos. Las pacientes reciben terapia endocrina estándar y son aleatorizados 1:1 a palbociclib (125 mg una vez al día por 21 días) o 13 ciclos vs placebo (NCT01864746) (6).

Asimismo, se están explorando diferentes marcadores pronósticos de la neoadyuvancia y enfermedad residual, entre ellos ki67, la invasión linfovascular, los linfocitos infiltrantes de tumor y el perfil genómico entre otros. Por ejemplo, la expresión de Ki-67 en muestras quirúrgicas de pacientes que no lograron pCR se ha evaluado en estudios exploratorios. Una disminución en el índice proliferativo de la enfermedad residual en comparación con la biopsia previa al tratamiento resulta en un factor pronóstico positivo.

Con respecto a los patrones de expresión génica, éstos en las células de cáncer de mama pueden modificarse con la quimioterapia neoadyuvante, presentando diferentes niveles de expresión de genes implicados en la proliferación celular, la invasión, el ciclo celular y la respuesta inmunitaria en la enfermedad residual en comparación con las muestras tumorales previas al tratamiento (7,8).

La enfermedad residual post-neoadyuvancia plantea diferentes retos en el manejo del cáncer de mama temprano que incluyen potenciar el tratamiento previo a la cirugía con el fin de mejorar las tasas de respuesta patológica completa. En la actualidad el manejo de la enfermedad residual incluye múltiples estrategias descritas previamente y cuestiones aún por resolver cómo investigar la posibilidad de combinar capecitabina e inmunoterapia en este escenario, así como incorporar terapias biológicas como los inhibidores PARP en pacientes con mutación BRCA germinal y HER2 negativo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021 Apr;28(4):2111-2119.
2. Miglietta F, Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Vernaci G, Menichetti A, Faggioni G, Giarratano T, Mioranza E, Genovesi E, Cumerlato E, Bottosso M, Saibene T, Michieletto S, Lo Mele M, Conte P, Guarneri V.

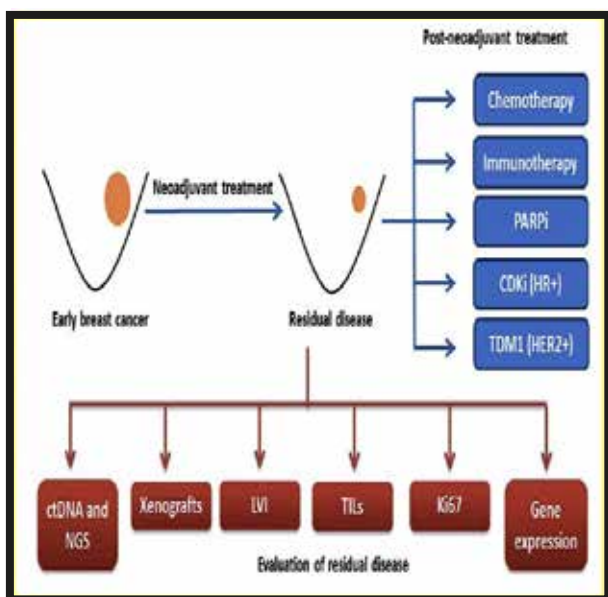


Figura 1 Estrategias potenciales para manejar la enfermedad residual después del tratamiento neoadyuvante

Validation of Residual Proliferative Cancer Burden as a Predictor of Long-Term Outcome Following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Receptor 2-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2020 Sep;25(9):e1355-e1362.

3. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72

4. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-2159.

5. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821.

6. Caparica R, Lambertini M, Pondé N, Fumagalli D, de Azambuja E, Piccart M. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Feb 25;11:1758835919827714.

7. Foldi J, Rozenblit M, Park TS, Knowlton CA, Golshan M, Moran M, Pusztai L. Optimal Management for Residual Disease Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 Jul 2;22(9):79

8. Abdel-Razeq H, Khalil H, Assi HI, Dargham TB. Treatment Strategies for Residual Disease following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Curr Oncol*. 2022 Aug 16;29(8):5810-5822.

CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Dra. María Laura Ramos

Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Tumores en Partes Blandas

CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE MAMAS, PIEL Y TUMORES EN PARTES BLANDAS

El manejo quirúrgico en pacientes con cáncer de mama ha tenido grandes progresos en las últimas décadas, hemos pasado de enfoques radicales (aplicando la teoría de Halsted) hacia un enfoque más conservador, impulsados por los estudios MILAN así como el NSABP 06. 1-2 Una vez demostrada la seguridad oncológica en cirugías de conservación, y alentados por las mejoras en quimioterapia y radioterapia, con tasas de respuesta completa cada vez mejores, los cirujanos también evolucionaron en cuanto a técnicas quirúrgicas, buscando ofrecer tratamientos menos radicales con la misma seguridad oncológica.

Siendo la mama un símbolo de feminidad en la mujer, su importancia va más allá del rol fisiológico, siendo parte fundamental de la autoimagen. Así pues, la mujer que ha pasado por el tratamiento de cáncer de mama, sufre una distorsión de su imagen corporal, viviendo un proceso para adaptación y reconciliación con su feminidad posterior al tratamiento. En tal escenario y con una sobrevida cada vez más prometedora, enfrentamos mayores expectativas de la paciente y el cirujano, quien debe adquirir un espectro de experiencia que abarque conceptos oncológicos, de radioterapia, cirugía de mama y una comprensión de los principios y la práctica relevantes de la cirugía plástica.³

Por otro lado, como hemos mencionado la aparición de nuevas drogas y el crecimiento que se ha conseguido en terapias sistémicas, nos llevan cada vez a mayores tasas de respuesta patológica completa, sobre todo en los cánceres de tipo triple negativo. Entonces, si hemos conseguido ofrecerles mejor sobrevida a estas pacientes, surge la pregunta:

¿Cómo van a vivir el resto de su vida?, qué tanto impacta el resultado final en la percepción de su imagen y en su vida, ¿somos realmente capaces de comprender eso?.

Frente a estas interrogantes, nace en a finales de la década de 1990 la cirugía oncoplastica, siendo por definición cirugía mamaria aplicando principios de cirugía plástica. Con el objetivo de brindar seguridad oncológica y óptimo resultado estético. Sin embargo, para lograr el éxito en esta cirugía, es parte fundamental un adecuado planeamiento y tener en consideración algunas reglas (Tabla 1).⁴

En tumores triple negativo, la recomendación de las guías NCCN opta por sugerir neoadyuvancia siempre que exista compromiso axilar o con tumores mayores de 2cm. En el caso de tumores mayores de 1cm, ambas opciones son viables (cirugía upfront o quimioterapia neoadyuvante).⁵ Siendo estos tumores pequeños, usualmente pueden ser removidos con técnicas de cirugía mamaria convencional, reservando técnicas oncoplasticas para casos de mayor volumen, o en escenarios de relación mama-tumor poco favorables.

Tabla 1: Reglas a seguir en cirugía oncoplastica:

• Motivación: la paciente debe estar motivada a colaborar sobretodo en el post operatorio.
• Libertad: el cirujano explica las opciones, la paciente tiene la última palabra al decidir.
• Comorbilidades: diabetes, obesidad, tabaquismo (triada del mal pronóstico).
• No existe técnica única.
• Características de la mama: forma, tamaño, ptosis.
• Localización del tumor: ayuda a escoger la mejor técnica.

TRIPLE NEGATIVO	
T1 NO	
T1A (<5 MM)	CIRUGÍA
T1B (6-10 MM)	CIRUGÍA
T1c (> 10 MM)	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE O CIRUGÍA
T2 o >	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
N+	QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

EN TUMORES TRIPLE NEGATIVOS LOCALMENTE AVANZADOS

La quimioterapia ha incrementado las tasas de conservación, haciendo operables tumores que eran inoperables pre quimioterapia (QT). Por otro lado, el uso de técnicas de oncoplastia extrema, permite conservar y reducir las mastectomías. Y finalmente el uso de radioterapia intraoperatoria puede lograr mayor seguridad en el boost.⁶

Entonces el desafío consiste en el control oncológico con buenos resultados, para ello es necesario: conocer fundamentos del tratamiento sistémico, radioterapia y cirugía de conservación, tener en cuenta indicaciones y contraindicaciones (no toda paciente es candidata), conocimiento de la anatomía y técnicas de abordaje, así como de técnicas de modelado glandular. Sin dejar de lado las estimaciones del volumen, resección con márgenes y proporción mama-tumor.

Durante el tiempo de tratamiento sistémico es de suma importancia la valoración física, medición tumoral en cada consulta y evaluación radiológica previa y posterior al mismo.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES:

- Independientemente de la respuesta, el paciente debe tener cirugía post quimioterapia, viéndose mayor recurrencia en caso de no tener cirugía, aún se están realizando estudios, sin embargo hasta el momento no se ha comprobado que sea seguro omitir el tratamiento quirúrgico. ⁷

- Idealmente se sugiere colocación de clip previo al inicio de QT, teniendo mejor control local en aquellas pacientes con clipaje tumoral.⁸

- Tener en cuenta que si la respuesta tumoral ha sido fraccionada, existe posibilidad de no ser candidata para conservación, independientemente del uso de técnicas extremas, en cuyo caso se recomienda optar por mastectomía con opciones de reconstrucción.³

- Se sugiere el empleo de resonancia magnética pre y post QT para mejor valoración del compromiso mamario y la respuesta al tratamiento.⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Corso G, Veronesi P, Sacchini V, Galimberti V, Luini A. The Veronesi quadrantectomy: an historical overview. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:743. Published 2017 Jun 8. doi:10.3332/ecancer.2017.743
2. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg*. 1994;18(1):63-69. doi:10.1007/BF00348193
3. Losken A, Kapadia S, Egro FM, et al. Current opinion on the oncoplastic approach in the USA. *Breast J* 2016 Apr 9.
4. Gail S, Lebovic. *Oncoplastic Surgery: Blending Science and Art*. C.Urban and M. Rietjens (eds). *Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery*.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Version 3.2022.
6. Strach MC, Prasanna T, Kirova YM, et al. Optimise not compromise: The importance of a multidisciplinary breast cancer patient pathway in the era of oncoplastic and reconstructive surgery. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;134:10-21. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.11.007

7. Franceschini G, Di Leone A, Natale M, Sanchez MA, Masett R. Conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Ann Ital Chir.* 2018;89:290.

8. Schulz-Wendtland R, Dankerl P, Bani MR, et al. Evaluation of a Marker Clip System in Sonographically Guided Core Needle Biopsy for Breast Cancer Localization Before and After Neoadjuvant Chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(2):169-175. doi:10.1055/s-0042-124191

9. Negrão EMS, Souza JA, Marques EF, Bitencourt AGV. Breast cancer phenotype influences MRI response evaluation after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol.* 2019; 120:108701. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108701

MANEJO QUIRURGICO DEL CANCER DE MAMA HEREDO FAMILIAR

Dr. José Antonio Galarreta

Cirugía Oncológica de Mamas, Piel y Tumores en Partes Blandas

El Perú se encuentra localizado en América del sur, en la zona central y occidental, tiene una población aproximada de 32 millones de habitantes, una incidencia de cáncer de mama de 35.9 por 100000 habitantes (tasa estandarizada según Globocan) (1)

El cáncer de mama en el Perú ocupa la segunda causa en incidencia a nivel nacional y primera en Lima metropolitana, pero cuando se evalúa mortalidad en mujeres según tipo de cáncer, mama ocupa el primer lugar con una tasa de 10.7 fallecidas por 100000 mujeres y de la misma forma en nuevos casos, con el 18.3% (2)

Se han descrito como factores de riesgo para el cáncer de mama: Historia familiar, nuliparidad, primera gestación después de los 30 años, menarquia temprana (antes de los 12 años), antecedentes de hiperplasias atípicas, sobrepeso, obesidad y factores genéticos.

Se estima que los factores hereditarios relacionado con diversos genes como: BRCA1 y BRCA2, ubicados en los cromosomas 17 y 13 respectivamente, responsables del 25% de los canceres de mama hereditarios y cuya incidencia va de 1 a 800 – 1000 variando según la localización geográfica, ejemplo es mayor en los judíos Askenazi (4, 5, 6) además estas mutaciones se han relacionado con mayor riesgo de desarrollar otros tipos de cánceres como: colon, ovario, páncreas y próstata. Siendo más frecuente el síndrome hereditario de mama – ovario. (5, 6, 7)

Otros genes relacionados con aumento de riesgo de cáncer de mama son: DH1, CHEK2, PTEN, p53, STKLL/LKB1 (1, 3).

La presencia de mutaciones en el gen BRCA

1, BRCA 2 o ambos genera riesgo de desarrollar cáncer de mama en 60%, 55% y hasta 85% respectivamente, frente a la población general que presenta riesgo de desarrollar cáncer de mama en un 8 a 12%. (6).

En un estudio de cohortes de 3886 mujeres, el riesgo acumulativo de cáncer de mama contralateral 20 años después de un primer diagnóstico de cáncer de mama fue del 40 % (IC del 95 % 35-45) para las portadoras de BRCA1 y del 26 % (IC del 95 % 20-33) para las portadoras de BRCA2 (14)

En la práctica clínica diaria, hay un cierto grupo de mujeres que debería tener consejería genética y entrar a un programa de cribado genético, algunos parámetros los da National Comprehensive Cancer Network en su guía NCCN Guidelines versión 1.2022 breast cancer risk reduction: Antecedente familiar de mutación BRCA 1 y/o BRCA 2, historia personal de cancer de mama en menores de 45 años, o menores de 50 años en otros miembros de la familia o cáncer de ovario, dos primarios de mama, cáncer de mama en varones, cáncer de mama bilateral, historia familiar de cáncer de ovario, trompa de Falopio o cáncer peritoneal.

A estos criterios se pueden agregar los de la American Society of Breast Surgeons paciente menores de 60 años con cáncer de mama triple negativo (receptores hormonales negativos, her 2 negativo), cancer pancreático, mama y ovario en la familia.

El examen diagnóstico es una prueba de PCR para evaluar el ADN, la positividad en mutaciones relacionadas no necesariamente generará un cancer de mama, debido a factores como la penetrancia incompleta que se presenta en estos genes. (9)

Una vez hecho el diagnóstico de cáncer de mama hereditario en nuestros pacientes tenemos 3 opciones de manejo, primero se podría optar por un seguimiento estricto de la paciente, esto incluye exámenes de imágenes como mamografía y ecografía 2 a 3 veces al año y resonancia magnética de mamas semestral o anual. Segundo se podría optar por quimio prevención utilizando anti-estrógenos como tamoxifeno, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno como el raloxifeno e inhibidores de la aromatasa como el anastrozol o letrozol. Y la tercera alternativa de manejo de estos pacientes está orientado al manejo quirúrgico del riesgo.

La cirugía reductora de riesgo podría darse como una mastectomía profiláctica bilateral en aquellas mujeres que no tienen antecedentes de cáncer o una mastectomía profiláctica contralateral en aquellas mujeres que ya tienen antecedentes de cáncer en una mama, la otra cirugía sería la salpingooforectomía bilateral. Mientras que las mastectomías profilácticas reducen el riesgo de cáncer de mama, la salpingooforectomía reduce el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Dentro de las técnicas quirúrgicas para la mastectomía profiláctica bilateral o contralateral se plantea dentro de las opciones una mastectomía conservadora de piel o una mastectomía subcutánea, en la primera se retira el complejo areola y pezón y se deja la mayor cantidad de piel posible en la mastectomía subcutánea se preserva la piel y el complejo areola y pezón. En ambos casos se ha visto beneficio en la biopsia ganglio centinela. (9)

Así también los estudios de muestran que las mujeres BRCA 1 y 2 que presentan Cáncer de mama, tienen hasta 60% de posibilidad de hacer cáncer de mama contralateral, por eso en ellas estaría indicada la mastectomía profiláctica contralateral.

La salpingo ooforectomía (SO) ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre menopáusicas hasta en un 50%, esto es porque al retirar los ovarios se retira la mayor fuente de producción de hormonas, y al mismo tiempo reduciría el cáncer de ovario hasta en un 90%, tal como lo demuestran los estudios de Rebbeck et al. (9)

¿A qué edades se encuentra el mayor beneficio? Los estudios demuestran que mientras más jóvenes se hagan la mastectomía profiláctica más beneficio se encuentra en este procedimiento. Sin embargo, el común denominador refieren mujeres pre menopáusicas que hayan tenido hijos o no desean tenerlos. Siendo un punto también a considerar el tratamiento inmediatamente se obtengan los resultados de los test genéticos, debido a que el tiempo perdido entre estos exámenes y la cirugía se traduce en pérdida de años de vida, las más beneficiadas son aquellas que son BRCA2.(11-12)

Cabe mencionar que la cirugía reductora de riesgo, y así sea mastectomía profiláctica bilateral o mastectomía profiláctica contralateral no elimina por completo el riesgo de cáncer de mama sí no que lo reduce a porcentajes iguales a la población general sin herencia, por lo que es importante mantener en estas pacientes el chequeo preventivo regular, además debemos considerar que en pacientes jóvenes se estaría contribuyendo a una deprivación hormonal temprana con la consecuencia de empezar una menopausia temprana con los problemas que está deriva cómo son los bochornos, sudoraciones, resequedad de la piel, resequedad vaginal, el aumento del riesgo de osteoporosis y el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La American Society of Clinical Oncology recomienda esta cirugía en mujeres menores de 50 años y en mujeres pre menopáusicas que no deseen tener hijos o que ya sean madres, ya que solamente el 3% de los cánceres asociados al BRCA se presenta en edades menores a estas. (10). Los estudios actuales incluyendo los de Isaacs et al. Muestran que la reducción del riesgo en la mastectomía profiláctica alcanza hasta 90% en las mujeres portadoras de los genes BRCA1 o BRCA2. Un estudio de Domcheck et al.

Realizado a 2482 mujeres portadoras de dicha mutación encontró luego de 3 años de seguimiento que el 7% de las mujeres del brazo de seguimiento (MB + RMN anual) desarrollaron cáncer de mama vs ninguna mujer de las que estuvo en el brazo de cirugía profiláctica.

La técnica quirúrgica de elección ha sido la mastectomía total con remoción del complejo areola pezón, la disección axilar está contraindicada pero se ha visto utilidad la biopsia de ganglio centinela (sobre todo en los casos que se presenta hallazgo de cáncer incidental que ocurren hasta en un 10%). (17-18)

Las evidencias actuales indican que tanto la mastectomía profiláctica bilateral, la profiláctica contralateral y la salpingooforectomía bilateral aportan beneficio en las pacientes con cáncer o potencial desarrollo de cáncer de mama, reduciendo el riesgo de cáncer de mama e incluso el de ovario. Si bien consideramos a estas cirugías como REDUCTORAS y no ANULADORAS de riesgo, debido a que el riesgo de desarrollar cáncer de mama no es cero luego de dichas cirugías.

La salpingo ooforectomía bilateral tiene controversias a nivel de las mujeres portadoras de genes de herencia de cáncer de mama y a la vez son premenopáusicas, debido a las comorbilidades que esta cirugía genera y que paradójicamente se revierte con Terapia de reemplazo hormonal que a la vez incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Entonces tenemos a mujeres que desean saber si tiene riesgo de hacer cáncer de mama y que confirman la posibilidad de desarrollarlo, estas tienen tres alternativas: la Cirugía profiláctica mamaria, la vigilancia clínica con cribado precoz y quimioprevención. La propuesta para vigilancia estrecha es autoexamen de mama desde edades tempranas (se propone los 18 años como edad de inicio) examen clínico trimestral o semestral desde los 25 años asociado a exámenes de imágenes con mamografía y RMN. Para cáncer de ovario se propone la ecografía transvaginal semestral con marcador tumoral de CA 125 desde los 35 años. Los estudios de quimioprevención sugieren al tamoxifeno y otros raloxifeno (13)

Como conclusión consideramos que las personas con historia familiar de cáncer de mama y ovario deberían tener consejería genética, y de ser portadoras de la mutación deberían ser informadas de su condición,

riesgo y alternativas de manejo. La cirugía profiláctica (uni o bilateral o salpingo ooforectomía bilateral) ha demostrado la reducción de cáncer de mama considerablemente, procedimiento que presenta sus riesgos propios y al ser quirúrgicos debe tener importancia en la decisión el propio paciente. (9). El abordaje quirúrgico apropiado en el portador de la mutación BRCA con carcinoma unilateral requiere la consideración de varias preguntas cómo ¿Aumenta el riesgo de recurrencia local con cirugía de conservación (BCT)? ¿Cuál es el riesgo de cáncer contralateral? ¿Se modifica con el tratamiento? ¿La mastectomía profiláctica contralateral (CPM) mejora la supervivencia? (15)

Aún se sabe que el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la portadora de BRCA es alto la mastectomía profiláctica bilateral no es obligatoria, ni para las que aun no desarrollan cáncer, ni para las que ya desarrollaron cáncer en una mama. Lo que también recomienda Morrow en su trabajo es que la decisión quirúrgica de manejo debería tomarse con el conocimiento por parte del paciente si tiene cáncer hereditario o no, ya que la decisión quirúrgica antes o después de conocer el estado de la herencia, determina significativamente conservar o no la mama. (15)

También la preservación del complejo areola pezón (CAP) es importante en estos cánceres asociados a herencia, debido a que el pretender conservar el CAP implicaría dejar más tejido mamario para permitir una mejor irrigación del CAP y esto podría influir en la posibilidad de hacer cáncer de mama más adelante (en la mama residual) (15-16)

Importante mencionar que después de la mastectomía profiláctica uni o bilateral, la reconstrucción inmediata debería ser mandatoria, ya que permite utilizar la misma incisión de la cirugía para poder abordar la reconstrucción, de esta forma se minimiza las cicatrices, se preserva mejor el contorno y la simetría mamaria. Se pueden utilizar prótesis mamarias o tejidos propios de la paciente. (19)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- GLOBOCAN 2020: new Global cáncer Data (internet) citado 2022 AGO 15. Disponible <https://www.uic.org/news/globoan-2020-global-cancer-data>
- 2.- Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2010 – 2012 pág.: 31 y 62
- 3.- SITEMAN Cancer Center. Information about hereditary cancer. Washington University School of Medicine; 2009
- 4.- Pharoah PD et al, Polygenic Susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet.* 2002; 31:33 – 6
- 5.- Oseni T, Jatoi I, An overview of the role of prophylactic surgery in the management of individuals with a hereditary cancer predisposition. *Surg Clin North Am.* 2008;88: 739-58.
- 6.- National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer risk and genetic testing 2015. [c o n s u l t a d o 2 2 A G O 2 0 1 5] . <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>
- 7.- Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:1241-7.
- 8.- Hereditary breast and ovarian cancer. American Society of Clinical Oncology 2022
- 9.-Vial I, Fuenzalida R, Pizarro F, Rojas V Cirugia profilactica en el síndrome de Cancer hereditario de mama. *Rev Chil Cir.* 2016;68(6):462-466
- 10.- Hereditary breast and ovarian cancer. American Society of Clinical Oncology 2014 Disponible: <http://www.cancer.net>
- 11.- Phillips KA, Lindeman G. Breast cancer prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: is there a role for tamoxifen? *Future Oncol.* 2014; 10: 499-502
- 12.- Gronwald J, Tung N, Folukes WD, Offit K et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers : An update. *Int J Cancer* 2006; 118: 2281 – 4
- 13.- Isaacs C, Fletcher SW, Peshkin BN. Management of hereditary breast and ovarian cancer syndrome patients with BRCA mutations 2014. UpToDate. Disponible: <http://www.uptodate.com>
- 14.- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402e16.
- 15.- Morrow M et al Surgery and prophylactic surgery in hereditary breast cancer. *The Breast* 62 (2022) S63eS66
- 16.- Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Curigliano G, Rey PC, Botteri E, et al. Risk factors associated with recurrence after nipple-sparing mastectomy for invasive and intraepithelial neoplasia. *Ann Oncol* 2012;23(8):2053e8.
- 17.- Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy. Black D, Specht M, Lee JM, Dominguez F, Gadd M, Hughes K, Rafferty E, Smith B. *Ann Surg Oncol.* 2007 Sep;14(9):2477-84.
- 18.- Can magnetic resonance imaging be used to select patients for sentinel lymph node biopsy in prophylactic mastectomy? McLaughlin SA, Stempel M, Morris EA, Liberman L, King TA. *Cancer.* 2008.
- 19.- Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. Morrow M, Mehrara B. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):1-2.

EFICACIA DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON SÍNDROMES HEREDO FAMILIARES EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Dra. Paola Fuentes Rivera
Radioterapia

En el cáncer de mama no se conoce una causa hereditaria clara, son los llamados tumores esporádicos, aunque existe una predisposición heredada a padecer cáncer de mama (CM), que explicaría la existencia de numerosos casos en una misma familia. El cáncer de mama hereditario (CMH) oscila entre un 5-10% de todos los casos; sin embargo, tiene características diferentes como: una menor edad en su presentación, mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama bilateral y asociación con otros tumores como el cáncer de ovario, colon, endometrio entre otros. Esta susceptibilidad a padecer un cáncer de mama se transmite de forma autosómica dominante (1,2).

Existen síndromes que incluyen un aumento de la incidencia de CMH como: El síndrome de Li-fraumeni, síndrome mama-ovario, mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, otros genes asociados al cáncer familiar hereditario son ATM y CHEK2. (1,2).

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) muestra un comportamiento biológico muy agresivo. Ocurre en el 10-15% de los cánceres de mama esporádicos y en el 66-100% del cáncer de mama BRCA1. Por el contrario, el 14-35% de los casos de TNBC tiene la variante BRCA2, que es más similar a la proporción en el cáncer de mama esporádico (3).

Un metanálisis incluyó a 46'870 pacientes con CM, concluyó que los pacientes con mutaciones de la línea germinal BRCA1 tenían 3 y 9 veces más probabilidades de desarrollar TNBC en comparación con los portadores y no portadores de BRCA2, respectivamente (4,5).

Por otro lado, la prevalencia de mutaciones BRCA en pacientes con TNBC varía según los

criterios de selección. Un estudio que incluyó a 2733 pacientes jóvenes con CM (< 40 años) mostró una tasa de prevalencia del 24% de mutaciones BRCA entre pacientes con TNBC (6). Otro estudio incluyó a 802 pacientes con TNBC sin antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario mostró que la prevalencia de mutaciones BRCA fue del 16 % (7). En general, los datos de la literatura indican que entre el 9% y el 32% del TNBC no seleccionados eran portadores de la mutación BRCA (5,8).

Los tratamientos del CMH con variante BRCA1/BRCA2 son similares a los del cáncer de mama BRCA negativo, e incluyen principalmente cirugía, radioterapia y quimioterapia (9).

Dos puntos importantes a tener en cuenta para la administración de radioterapia (RT) en mujeres BRCA son (i) la radiosensibilidad del tumor y (ii) el riesgo de malignidad como resultado de la radioterapia en tejidos normales adyacentes que carecen de mecanismos normales de reparación del ADN. Se sabe que el cáncer que surge en el contexto de mutaciones BRCA son radiosensibles y, en la actualidad, no hay evidencia concreta que sugiere un mayor riesgo de desarrollo de una segunda malignidad después del uso de RT en portadores BRCA en comparación con los cánceres esporádicos. Las indicaciones de radioterapia siguen siendo las mismas que las del cáncer de mama esporádicos (10).

La respuesta local a la RT y las toxicidades en los tejidos sanos peritumorales, son el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y/o moleculares, tanto del tumor como del huésped. La recidiva local tras la cirugía conservadora depende de factores

clínicos (edad, márgenes quirúrgicos, retraso de la RT, sobreimpresión, entre otros), de factores histológicos (patrón histológico, grado nuclear, tamaño tumoral, ganglios afectados, y otros) y de factores genéticos y/o moleculares como BRCA1/2, ATM, HER1, HER2, P53, otros. Todos estos factores influyen en la radiosensibilidad final en la respuesta a la RT. (1,10)

Hay diversos estudios que abordan el papel de la RT después de la cirugía de conservación (CC) en mujeres con CM que tienen una mutación BRCA1/2 (11). En un estudio de cohorte retrospectivo de 305 mujeres de ascendencia judía Ashkenazí, Robson et al informaron que, después de la CC, las mujeres con mutaciones BRCA1/2 tenían un riesgo elevado de eventos relacionados con el CM (incluido cáncer de mama contralateral y falla a distancia). Asimismo, se evidenció una supervivencia específica del CM más corta en comparación con las mujeres sin mutaciones (12).

Haffty et al compararon el riesgo de eventos mamarios ipsilaterales y contralaterales en pacientes con mutaciones BRCA1/2 con mujeres que tenían CM esporádico en estadio temprano sometidas a CC y recibieron RT. A los 12 años de seguimiento, las pacientes con mutaciones BRCA tenían tasas significativamente más altas tanto de recurrencia del tumor de mama ipsilateral como CM contralateral (42% vs. 9%; $P=0,001$) que aquellas con cáncer esporádico (13).

Pierce et al compararon a 10 años las tasas de recurrencia ipsilateral y eventos después de CC y RT entre portadoras de la mutación BRCA1/2 y mujeres con CM esporádico sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se excluyó del análisis a las portadoras que se sometieron a ooforectomía, la incidencia de eventos fue significativamente mayor para las portadoras que para los controles. El CM contralateral fue significativamente mayor en las portadoras en comparación con los controles, y el uso de tamoxifeno redujo significativamente el riesgo de este evento (14).

Brekelmans et al compararon las tasas de recurrencia ipsilateral, CM contralateral y supervivencia entre mujeres con CM

esporádico con las tasas de estos resultados en 3 cohortes de pacientes con CMH: pacientes con mutaciones BRCA1, mutaciones BRCA2 y una cohorte familiar negativo para mutaciones BRCA1 o BRCA2. La incidencia de CM contralateral fue idéntica en los grupos BRCA1 y 2, pero significativamente más alta que la tasa en los subgrupos de CM esporádico y los negativos para BRCA1/2. Los autores no observaron diferencias en las tasas de recurrencia ipsilateral entre los grupos (15).

Garcia-Etienne et al informaron que, después de CC y RT, la incidencia acumulada de recurrencia ipsilateral y CM contralateral de 10 años aumentó entre las portadoras de la mutación BRCA1/2 en comparación con las pacientes con cáncer de mama esporádico (16).

Por el contrario, en un estudio de portadores de la mutación BRCA1/2 en comparación con los no portadores, van den Broek et al encontraron que, después de CC y RT, el riesgo de eventos de recurrencia local parecía similar entre los no portadores y los portadores de la mutación BRCA1 y algo mayor para los portadores de BRCA2 (17).

Estudios que investigaron la toxicidad relacionada con la RT en pacientes con CM y mutaciones BRCA1/2 mostraron tasas comparables con las observadas en mujeres con CM esporádico (18,19). Pierce et al informaron que no hubo diferencias significativas en las tasas de complicaciones crónicas de la piel, el tejido subcutáneo, los pulmones o los huesos entre las cohortes genéticas y esporádicas de pacientes con CM en estadio temprano tratadas con CC y RT (18).

Park et al no observaron un mayor riesgo de toxicidad cutánea aguda en mujeres con CM y mutaciones BRCA1/2 que se sometieron a CC y RT en comparación con mujeres con CM esporádico (19). Pierce et al estudió mujeres con CM en estadios I al III y mutación BRCA1/2 tratadas con RT (después de CC o mastectomía) encontrando que el CM contralateral era común ($> 40\%$) en todas las portadoras, independientemente de si recibieron RT o no (20).

Metcalf et al estudiaron en qué medida los factores relacionados con el tratamiento del

cáncer modifican el riesgo de CM contralateral en portadores de BRCA1/2 y reportaron que la RT no se asoció con un aumento en el riesgo de CM contralateral (21). En un estudio de cohortes retrospectivo, Drooger et al no encontraron asociación entre la RT por CM primario y el riesgo de CM contralateral en portadoras de la mutación BRCA1/2 (22).

En vista de la fuerte asociación entre BRCA1 y TNBC, el conocimiento del estado de la mutación inicial puede ser útil para guiar las decisiones de tratamiento locorregional. El TNBC no es una contraindicación para la terapia de conservación de la mama porque los datos sugieren un aumento de los riesgos de recurrencia locorregional (en relación con los subtipos luminales) con la CC de la mama o la mastectomía. Si bien se debe considerar rutinariamente un refuerzo o boost del lecho tumoral después de la irradiación de toda la mama. De manera similar, para pacientes sometidas a mastectomía que tienen un alto riesgo, la RT postmastectomía disminuye las recaídas locorregionales y brinda un beneficio de supervivencia en pacientes seleccionadas (23, 24).

Los datos preliminares que implican una radiorresistencia relativa para TNBC no implican omisión de la radiación porque la RT proporciona una reducción absoluta del riesgo locorregional. Los subtipos de TNBC podrían proporcionar tratamientos más específicos que podrían mejorar directamente el control local y posiblemente proporcionar efectos de radiosensibilización (23).

Existe evidencia científica suficiente que el TNBC está asociado a mutaciones genéticas principalmente BRCA1 y el pronóstico que conlleva en cuanto a control local y sistémico a pesar de tratamientos avanzados como quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, es necesario continuar los estudios y seguimiento de este grupo de pacientes para mejorar las opciones de sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo Felipe A. Oncología radioterápica principios, métodos, gestión y práctica clínica. Primera ed. Calvo F, editor. Madrid: Aran ediciones; 2010.

2. Grazia Lazzari et al. Breast cancer Adjuvant radiotherapy in BRCA1/2, TP53, ATM Genes mutations: are there solved issues? *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2021;13(2):99-103. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S306075>

3. An bok Lee et al. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med* 2020;40(1):14-21. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.2.114>.

4. Chen, H.; Wu, et al. Association between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 909.

5. Hesham Elghazaly, Hope S. Rugo et al. Breast-Gynaecological & Immuno-Oncology International Cancer Conference (BGICC) Consensus and Recommendations for the Management of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers* 2021, 13, 2262. <https://doi.org/10.3390/cancers13092262>

6. Copson, E.R.; Maishman, T.C.; Tapper, W.J.; Cutress, R.I.; Greville-Heygate, S.; Altman, D.G.; Eccles, B.; Gerty, S.; Durcan, L.T.; Jones, L.; et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018, 19, 169–180.

7. Engel, C.; Rhiem, K.; Hahnen, E.; Loibl, S.; Weber, K.E.; Seiler, S.; Zachariae, S.; Hauke, J.; Wappenschmidt, B.; Waha, A.; et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. *BMC Cancer* 2018, 18, 265.

8. Armstrong, N.; Ryder, S.; Forbes, C.; Ross, J.; Quek, R.G. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin. Epidemiol.* 2019, 11, 543–561.)

9. Anbok Lee et al. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med* 2020;40(1):14-21. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.2.114>

10. Abhay K. Kattepur and K. S. Gopinath.

Management of Hereditary Breast Cancer: An Overview. En Shashanka Mohan Bose, Breast Cancer Comprehensive Management. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2022.p 353-397. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-4546-4>

11. Mark G. Trombetta et al. ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO-ASTRO-SSO Guideline on Management of Hereditary Breast Cancer. Practical Radiation Oncology (2020) 10, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.04.003>

12. Robson M, Levin D, Federici M, et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. J Natl Cancer Inst. 1999;91:2112-2117.

13. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. Lancet. 2002;359:1471-1477.

14. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multiinstitutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24:2437-2443.

15. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. Eur J Cancer. 2007;43: 867-876.)

16. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD, et al. Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: Are we approaching an answer? Ann Surg Oncol. 2009;16:3380-3387.

17. Van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, et al. Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of BRCA1/2 mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients. Ann Surg. 2019;270:364-372.

18. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2

mutations. J Clin Oncol. 2000;18: 3360-3369.

19. Park H, Choi DH, Noh JM, et al. Acute skin toxicity in Korean breast cancer patients carrying BRCA mutations. Int J Radiat Biol. 2014;90:90-94.

20. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: Comparison of breast conservation and mastectomy. Breast Cancer Res Treat. 2010;121:389-398

21. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer. 2011;104:1384-1392.

22. Drooger J, Akdeniz D, Pignol JP, et al. Adjuvant radiotherapy for primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and risk of contralateral breast cancer with special attention to patients irradiated at younger age. Breast Cancer Res Treat. 2015;154:171- 180.

23. Meena S Moran. Radiation therapy in the locoregional treatment of triple-negative breast cancer. Lancet Oncology 2015; 16: e113–22

24. Fares Azoury , Shagun Misra , Aisling Barry , Joelle Helou. Role of radiation therapy in triple negative breast cancer: current state and future directions a narrative review. Precision Cancer Medicine 2022;5:3. <https://dx.doi.org/10.21037/pcm-21-9>

ENFERMEDAD METASTÁSICA

03

BIOMARCADORES EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

*Dra. Esperanza Milla
Patología Oncológica*

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una enfermedad heterogénea de comportamiento agresivo, alto riesgo, recurrencia a distancia y pobre sobrevida que clínicamente está definida por la falta de expresión del receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y baja expresión del receptor de factor de crecimiento humano (HER2), es una entidad única y heterogénea que a nivel molecular incluye características con potencial para terapias dirigidas, muchas de las cuales aún están en marcha, siendo importante identificar los diferentes perfiles genéticos y mutaciones, en los últimos años, se ha dedicado un gran esfuerzo a identificar nuevos biomarcadores y terapias relativas, pero sólo unos pocos han demostrado su utilidad en los ensayos clínicos [1].

BRCA1/2 Y OTROS GENES IMPLICADOS EN LA REPARACIÓN DEL ADN

BRCA1 o BRCA2 son genes autosómicos dominantes y supresores de tumores que participan en la preservación de la integridad del genoma. Ambos genes desempeñan un papel crucial en la reparación por recombinación homóloga (HRR) del ADN. El gen BRCA1, situado en el cromosoma 17q21, tiene un papel más amplio que el BRCA2 en la respuesta al daño del ADN, controla la vía de transducción de señales implicada en la HRR, incluyendo el reconocimiento de daño genómico, la activación del punto de control, el reclutamiento de proteínas reparadoras del ADN y la decisión de si las roturas de doble cadena del ADN (DSB) deben ser resacadas; además, también participa en la remodelación de la cromatina y la transcripción [2,3,4]. El gen BRCA2 del cromosoma 13 desempeña el papel clave de reclutar la recombinasa RAD51 y localizarla en el ADN dañado [5]. La RAD51 es

un mecanismo conservador de reparación del ADN y libra errores debido a su capacidad para restaurar la secuencia original del ADN original.

Las portadoras de la mutación BRCA1 desarrollan predominantemente el subtipo basal, mientras que las mutaciones del BRCA2 se asocian principalmente con el subtipo luminal B. Las mutaciones en la línea germinal de los genes BRCA están presentes en el 10% de los CMTN [6], como biomarcador, el estado de la mutación BRCA1/2 puede influir en la selección del tratamiento.

Cuando los genes BRCA1/2 son defectuosos, el daño en el ADN se repara mediante mecanismos no conservadores de reparación del ADN, como la unión de extremos no homólogos (NHEJ), para mantener la viabilidad celular. Este proceso de reparación es más sencillo que el de HRR y consiste en la unión de los dos extremos rotos del ADN sin la secuencia de ADN homóloga para guiar la reparación: es, por tanto, propenso a errores de unión con mutación de la secuencia original. En las células deficientes en BRCA1/2, la reparación de ADN depende de la proteína PARP1 [7]. La PARP es una enzima nuclear abundante y de expresión constitutiva que facilita la reparación del ADN, la proliferación celular y la señalización a otras proteínas críticas del ciclo celular y a los oncogenes. En los sitios PARP activa vías de señalización intracelular que modulan la reparación del ADN y la supervivencia celular. Por lo tanto, la inhibición de PARP1 en las células deficientes en BRCA1/2 puede conducir a una toxicidad severa y altamente selectiva en estas células [8]. Este proceso se ha denominado "letalidad sintética", para destacar la interacción que se produce entre

los dos genes cuando la perturbación de cualquiera de ellos por sí sola es viable pero la perturbación simultánea de ambos genes provoca la pérdida de viabilidad [9].

En los últimos años, los inhibidores del PARP (PARPi) se han estudiado ampliamente como diversas terapias dirigidas en pacientes con cáncer de ovario y de mama con mutación germinal BRCA siendo ya aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EEUU (FDA); la FDA también aprobó el BRCAAnalysis CDx® (Myriad Genetic Laboratories, Inc., Salt Lake City, UT, EEUU), cuya precisión se estableció basada en un análisis retrospectivo/prospectivo de la población del ensayo OlympiAD.

Varios estudios preclínicos han demostrado que los PARPis son capaces de inhibir el crecimiento celular y promover la muerte de las células de cáncer de mama que son de tipo salvaje para BRCA1/2 [10].

El término "BRCAness" se ha utilizado para describir una disfunción en el mecanismo de reparación del ADN relacionado con BRCA que no se debe a mutaciones de los genes BRCA1/2. Las deficiencias en una serie de genes supresores de tumores que participan en la recombinación homóloga, como ATM y ATR, pueden compartir las mismas vulnerabilidades terapéuticas con los tumores BRCAm y conferir sensibilidad a la inhibición de la PARP a la inhibición de PARP. Por lo tanto, los tumores con mutaciones en otros genes en la recombinación homóloga también pueden responder a un tratamiento con inhibidores de PARP [9].

Dado que los tumores deficientes en BRCA1/2 tienen defectos en la reparación del ADN se ha investigado ampliamente como terapia candidata para promover mecanismos de detención del ciclo celular y apoptosis en estos tumores. Los fármacos de platino, provocan la platinación del ADN genómico y mitocondrial, formando aductos de reticulación intracadena que provocan roturas de doble cadena que culminan en la activación de la apoptosis, especialmente cuando las lesiones del ADN no pueden ser reparadas [11]. Esto sugiere que el estado mutacional del BRCA es un biomarcador prometedor para la quimioterapia basada en el platino.

Recientemente, mediante una técnica de secuenciación genómica completa, los investigadores desarrollaron un nuevo modelo ponderado llamado HRD detect con una sensibilidad del 98,7% muestras deficientes de BRCA1/2 [11].

DEFICIENCIA DE RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA (HRD)

La recombinación homóloga (HRD) es esencial para la integridad genómica, mientras que las mutaciones descritas anteriormente en BRCA1/BRCA2 pusieron de manifiesto las conexiones entre HRD y la predisposición al cáncer, el término HRD es una entidad más amplia que engloba varios mecanismos que contribuyen a fenotipo de "BRCAness" [12]. Esto incluye la inactivación de otros componentes de la vía del HRD a nivel de la línea germinal o somática, incluyendo PALB2, BARD1 BRIP1, RAD51B, RAD51C, RAD51D, ATM, CHEK2 o mutaciones en genes que no son HRD, como MSH6 y PTEN o hipermetilación epigenética de BRCA1. La característica BRCAness es predictiva de la respuesta a quimioterapia basada en platino y a los inhibidores de PARP. La identificación de ensayos que puedan predecir el fenotipo BRCAness y la correspondiente respuesta a los inhibidores de platino/PARP ha sido objeto de varios estudios de investigación. Las firmas genómicas se han descrito previamente en pacientes con cáncer de mama, ovario y páncreas con mutaciones BRCA1/2 [13], señal caracterizada por duplicaciones genómicas en tándem, ha demostrado estar asociado con la HRD, las mutaciones en BRCA1/2 y PALB2 así como con la metilación del promotor de RAD51C, pero no con las mutaciones de ATM o CHEK2 (73). Otro ensayo es la puntuación HRD la suma de tres métricas de aberración a nivel cromosómico, incluida la pérdida de heterocigosidad (LOH), el desequilibrio alélico telomérico (TIA), y transiciones de estado a gran escala (LST). La puntuación HRD >42 y/o la mutación BRCA1/2 del tumor identificaron tumores que responden a la quimioterapia neoadyuvante con platino en pacientes con CMTN [14].

BIOMARCADORES DE INMUNOTERAPIA EN EL CMTN

Es bien sabido que el sistema inmunitario y

y el cáncer tienen una compleja interacción; se trata de un proceso de varios pasos, denominado inmunoedición del cáncer, mediado en gran medida por los linfocitos T citotóxicos CD8+, y en el que intervienen tanto factores inmunoestimulantes como inhibidores. Durante la primera fase, denominada fase de eliminación, el sistema inmunitario innato y adaptativo reconoce y rechaza las células tumorales, luego los subclones tumorales supervivientes pueden pasar a un estado de latencia, la fase de equilibrio, en la que el crecimiento del tumor es limitado y las células tumorales se seleccionan gradualmente a través de la regulación de las vías de supervivencia, cambios en la expresión de moléculas implicadas en la inmunosupresión o la angiogénesis.

Estas células tumorales editadas por el sistema inmunitario pueden entonces entrar en la fase de escape, en la que el crecimiento del tumor es descontrolado. Los tumores de mama se han considerado históricamente como enfermedades no inmunogénicas, con una tasa de mutación relativamente baja. Sin embargo, el CMTN se caracteriza por una alta tasa de mutación y mayor número de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs). Los TILs están presentes tanto en el interior del tumor como en los tejidos adyacentes y se componen principalmente de linfocitos citotóxicos CD8+ y, en menor medida, de células CD4+, T-helper (Th), linfocitos T-reguladoras (Treg), macrófagos, mastocitos y células plasmáticas [15].

•La presencia de TIL intratumorales y estromales: Tiene un papel predictivo y pronóstico. En el CMTN, el aumento de los TILs en el momento del diagnóstico se ha asociado a respuestas patológicas completas (pCR) con la quimioterapia neoadyuvante y una mayor supervivencia tras la quimioterapia adyuvante [16]. La asociación entre un número elevado de TIL estromales y resultados de supervivencia más favorables, en términos de supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) puso de manifiesto el valor pronóstico de la actividad inmunitaria antitumoral, mientras que la asociación entre los TILs elevados y la respuesta a la quimioterapia estableció el valor predictivo de los TILs como marcador de respuesta a la quimioterapia. Esto también sugiere que el

efecto de la quimioterapia puede estar parcialmente mediado por el sistema inmunitario, por lo que la investigación de la inmunoterapia en el CMTN es particularmente interesante [17].

•La muerte celular programada-1 (PD-1): Es un punto de control inmunitario capaz de inhibir la respuesta inmunitaria adaptativa e innata, y se expresa en la superficie de las células inmunitarias, como los linfocitos T, los linfocitos B, los linfocitos (NK), macrófagos, células dendríticas (DC) y monocitos. PD-1 controla la inducción de la tolerancia a los antígenos y la terminación de la respuesta inmunitaria, desempeñando un papel clave, en condiciones fisiológicas en el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria y la limitación de la autoinmunidad. En el microambiente tumoral PD-1 participa en el desarrollo de la inmunotolerancia tumoral [18].

- El ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1): Es una proteína transmembrana que se expresa tanto en las células tumorales como en las células inmunitarias (DCs, células B, células T, macrófagos), y representa un "mecanismo inmune adaptativo" que las células cancerosas pueden utilizar para escapar de la inmunidad antitumoral; el complejo PD-1/PD-L1 actúa como una vía pro-tumorigénica, llevando a la desactivación de la función de las células T y resultando en el escape de la vigilancia inmune [19]. La expresión de PD-1/PD-L1 puede ser regulada por varias señales en las células cancerosas, como (1) la activación de la vía PI3K/AKT que promueve la expresión de PD-L1 a través de un aumento de la señalización extrínseca y por la regulación a la baja de PTEN [20]; (2) la vía de señalización MAPK, implicada en la conversión de señales extracelulares en respuestas intracelulares y asociada al eje PD-1/PD-L1 [21]; (3) la vía de señalización JAK-STAT, que proporciona un mecanismo para que las señales extracelulares controlan la expresión génica, incluida la expresión de PD-L1 [22]; (4) la vía de señalización WNT anómala, capaz de interferir en la vigilancia inmunitaria del cáncer y de promotor inmunológico mediante un mecanismo de diafonía entre la actividad de WNT y la expresión de PD-L1 [23]; (5) la vía de señalización NF- κ B que media la expresión de PD-L1 inducida por INF- γ [24]; (6) la vía de señalización Hedgehog que promueve la

expresión del eje PD-1/PD-L1 y cuya inhibición puede inducir actividad antitumoral de los linfocitos [25].

PD-L1 se expresa comúnmente en el 20% de los CMTN y se ha relacionado con características distintivas del cáncer de mama como la edad temprana, tamaño grande del tumor, grado alto, proliferación, status RE-negativo y HER2 negativo. PD-L1 se expresa en aproximadamente el 10% de las células tumorales (CT), mientras que su expresión en células inmunitarias infiltrantes del tumor (CI) es mayor (40-65%). La expresión tanto de PD-1 como de PD-L1 se asocia a un buen resultado y se correlaciona con una mejor supervivencia global y una mayor sensibilidad a la quimioterapia, confirmando que el efecto citotóxico de la quimioterapia está parcialmente mediado por la respuesta inmune contra el tumor [26]. La expresión de PD-L1 en las células inmunitarias (CI) infiltradas en el tumor también puede desempeñar un papel como biomarcador, como se ha demostrado en varios ensayos clínicos. La introducción de inhibidores de puntos de control inmunitarios (inhibidores de PD-1 e inhibidores de PD-L1) como estrategia para despertar a las células inmunitarias y reducir el crecimiento del tumor, está desempeñando un papel fundamental en la mejora del tratamiento del CMTN. La FDA aprobó el ensayo VENTANA PD-L1 (SP142) como ensayo complementario para determinar la expresión de PD-L1 en el CI. El poder analítico del ensayo VENTANA fue evaluado y se comparó con otros dos ensayos inmunohistoquímicos (22C3 y SP263) en un análisis exploratorio post-hoc del estudio IMpassion 130. En general, el ensayo VENTANA fue predictivo de la eficacia de atezolizumab cuando se realizó tanto en la muestra del tumor primario como en la del metastásico. Con el punto de corte de $\geq 1\%$ de PDL1 (+) IC, identificó una población más pequeña de pacientes en comparación con los ensayos 22C3 y SP263, pero con un mayor rendimiento predictivo [27].

- **La inestabilidad de microsatélites (MSI):**

Es un fenotipo hipermutado que generalmente se deriva de un déficit en el mecanismo de reparación de desajustes del ADN (dMMR). La MSI se evalúa mediante la identificación de mutaciones que afectan a los microsatélites

situados en gran parte del genoma como secuencias cortas de ADN que se repiten en tándem. Se han encontrado altos niveles de inestabilidad de microsatélites (MSI-H), correspondientes a dMMR que se han encontrado en varios tipos de cáncer, como el de endometrio y el gastrointestinal (20%-30%).

La MSI-H se correlaciona con una alta carga de neoantígenos y, por tanto, con un alto potencial inmunogénico y sensibilidad a los inhibidores de puntos de control inmunológicos, independientemente del tipo histológico del tumor. MSI-H/ dMMR fue el primer biomarcador a la que se otorgó una aprobación "site-agnostic" de la FDA, basándose en los resultados del ensayo Keynote 158 donde se aprobó el uso de Pembrolizumab como monoterapia en tumores sólidos con MSI-H o dMMR y sin alternativas terapéuticas satisfactorias. Mientras que la frecuencia de MSI-H/dMMR en el cáncer de mama es muy baja (0%-1,5%) y su uso como biomarcador pronóstico o predictivo aún se está investigando, la aprobación de la FDA permite utilizar Pembrolizumab para CMTN con MSI-H/dMMR [28, 29].

- **La carga mutacional del tumor (TMB):**

Calculada como el número total de mutaciones en una muestra dividido por la longitud de la región genómica diana (mut/Mb), es un buen marcador de la antigenicidad del tumor. Dado al mayor número de mutaciones somáticas, es probable que estas mutaciones den lugar a proteínas mal plegadas (neoantígenos) capaces de ser inmunogénicas y proporcionar dianas para la respuesta de las células T. En varios tumores, como el cáncer de pulmón, el melanoma y el cáncer colorrectal, la TMB, fácilmente evaluada por técnicas de next-generation sequencing (NGS) representa un buen marcador biopredictivo para la respuesta a la inmunoterapia, ya que un alto nivel de TMB se asocia a una alta carga de neoantígenos, una alta infiltración de células T y una alta tasa de respuesta a inmunoterapia (inhibidores de punto de control, ICI), independientemente del estado de PD-L1. En el cáncer de mama, el papel predictivo de la TMB sigue siendo controversial; datos recientes han demostrado que en general 3,1%-5% de los cánceres de mama están hipermutados, con una alta prevalencia en los CMTN y en los tumores

metastásicos; Estos tumores parecen ser más sensibles a los inhibidores de PD-1 tras un análisis preliminar de los datos clínicos y genómicos, también si no se han mostrado diferencias en términos de supervivencia en pacientes con TMB elevado tratados con ICI.

Recientemente, la FDA aprobó la prueba FoundationOne® CDx para identificar a los pacientes con tumores sólidos con puntuación TMB que pueden beneficiarse del tratamiento de inmunoterapia con pembrolizumab (anti-PD-1) en monoterapia. FoundationOne CDx es un dispositivo de diagnóstico in vitro basado en la secuenciación de nueva generación para la detección de sustituciones alteraciones de inserción y deleción, y alteraciones del número de copias en 324 genes y reordenamientos reordenamientos genéticos, así como firmas genómicas como la inestabilidad de microsatélites (MSI) y la carga mutacional tumoral (TMB) utilizando ADN aislado de muestras de tejido tumoral fijadas en formalina e incluidas en parafina de muestras de tejido tumoral [30, 31].

-El gen asociado a los linfocitos 3 (LAG-3)

Es una proteína transmembrana con homología estructural al correceptor CD4 y se expresa principalmente en células T CD4+ activadas, células T reguladoras, células Treg 1, células T CD8+ activadas, células asesinas naturales, células dendríticas, células B y células T efectoras agotadas. LAG-3 regula negativamente la proliferación, la activación y la función efectora de las células T. El papel de LAG-3 como biomarcador pronóstico sigue siendo controversial y se encuentra en investigación. Los resultados de un reciente meta-análisis que investiga el papel de LAG-3 como biomarcador pronóstico en varios tumores sólidos, incluido el CMTN, mostraron que una expresión elevada de LAG-3 puede asociarse a un resultado en los estadios tempranos del tumor, aunque sus resultados no tienen una significación estadística significativa, lo que sugiere que la expresión de LAG-3 puede estar asociada a un resultado favorable [32].

-Los CMTN con receptor luminal de andrógenos (LAR)

En particular, son sensibles a las manipulaciones endocrinas con antagonistas del receptor de andrógenos (AR) y están

enriquecidos (aproximadamente un 40%-50%) en mutaciones activadoras de PIK3CA, esto podría conferir sensibilidad a los inhibidores de PI3K y sinergia con los antagonistas del AR. Sobre la base de estos hallazgos, en el ensayo TBCRC 032 IB/II (NCT02457910) se ha evaluado un antiandrógeno oral, enzalutamida, con o sin taselisib en pacientes con CMTN metastásico AR+. Mediante un análisis de ARN seq, los autores observaron que los pacientes que recibían la combinación mostraban una menor expresión de los genes implicados en la señalización de mTOR y un aumento de la expresión de genes relacionados con la inmunidad adaptativa después del tratamiento [36].

MUTACIONES EN PI3KCA Y PTEN COMO BIOMARCADORES PREDICTIVOS

-La pérdida de actividad del supresor tumoral PTEN.

Se ha investigado como biomarcador de respuesta a los inhibidores de AKT, basándose en el descubrimiento de que la pérdida de PTEN podría aumentar la activación de la señalización de AKT. El estudio aleatorio de fase II (G029227, LOTUS NCT02162719) comparó la actividad de Ipatasertib, un potente altamente selectivo de las tres isoformas de Akt, más paclitaxel vs. placebo más Paclitaxel como tratamiento de primera línea para pacientes con CMTN localmente avanzado o metastásico inoperable. Los pacientes se clasificaron según la expresión de PTEN por inmunohistoquímica (PTEN-bajo o PTEN-alto) y las alteraciones genómicas de PIK3CA/AKT1/PTEN (mutaciones de PIK3CA, AKT1 o PTEN) caracterizadas por NGS. Los resultados han mostrado que el aumento de la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue bastante modesto en la población con intención de tratamiento y en el subgrupo de PTEN bajo pero más pronunciado en los análisis predefinidos de la población de pacientes con tumores alterados por PIK3CA/AKT1/PTEN, lo que sugiere que una evaluación completa de la vía PI3K podría tener un valor predictivo más que una sola alteración [35, 37, 38].

-La vía PI3K/AKT/MTOR

Las quinasas PI3K/AKT/mTOR regulan vías

clave esenciales para la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células y se activan a través de diferentes mecanismos en el CMTN. Las mutaciones en PIK3CA se asocian a los cánceres luminales y el subtipo LAR de los CMTN. En los cánceres de tipo basal la activación de la vía PI3K/AKT está mediada por un mecanismo diferente, es decir, la pérdida de reguladores negativos de la de la vía PI3K, como PTEN y la fosfatasa INPP4B. La pérdida de expresión de la proteína PTEN por IHQ en CMTN está significativamente asociada con el tamaño de los tumores, el alto grado, recurrencia, así como un peor pronóstico, mientras que la pérdida de la pérdida de INPP4B se asocia a un mayor grado tumoral y a cánceres de mama de tipo basal [33,34].

Otro mecanismo de activación de la vía activación de la vía incluye mutaciones en la subunidad catalítica de PI3K (p110 α) que se producen en aproximadamente el 10% de los casos de CMTN. A diferencia del cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos las mutaciones de PIK3CA en los CMTN se asocian a una mayor supervivencia [39].

Curiosamente, los subgrupos con PTEN bajo y PIK3CA/AKT1/PTEN con subgrupos alterados tuvieron una mejor SG en el grupo de ipatasertib más paclitaxel. Sin embargo, esto no se tradujo en un beneficio significativo beneficio en el estudio fase III IPATunity130 que aleatorizó a pacientes con CMTN avanzado y alteraciones en la vía PIK3CA/AKT1/PTEN a ipatasertib más paclitaxel vs. placebo más paclitaxel. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para evaluar inhibidores de PI3K/AKT/mTOR en el tratamiento del CMTN [40].

BIOMARCADORES MOLECULARES PROMETEDORES

Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) son una nueva clase de fármacos contra el cáncer que comparten el mismo mecanismo general de acción, están diseñados como un anticuerpo monoclonal que se conjuga con una potente citotoxina (llamada carga útil). El anticuerpo monoclonal se dirige contra un antígeno de la superficie de la célula

cancerosa, y al unirse al antígeno objetivo, se internalizan y liberan la carga útil dentro de la célula, lo que provoca una citotoxicidad selectiva. Esto permite la entrega intracelular selectiva de carga útil muy potente que, debido a su toxicidad inherente, no podría infundirse como moléculas libres al paciente. Como mecanismo de acción adicional, los ADCs pueden provocar una potente respuesta inmune induciendo la maduración de las células dendríticas y la infiltración de células T CD8 y CD4+ [41].

Para que una ADC sea eficaz, un factor crítico es el antígeno diana, que tiene que estar expresado selectivamente (o, sobreexpresado) en la célula cancerosa prevista. Por lo tanto, la presencia (o la sobreexpresión) del antígeno diana puede probarse como biomarcador para identificar a los pacientes potencialmente sensibles. Varias moléculas se han identificado en las células del CMTN que cumplen estas características. Las más prometedoras son:

-La glicoproteína no metastásica b (GPNMB): Se encontró altamente sobreexpresado en tumores agresivos como el CMTN, o en un escenario avanzado, donde participa en procesos como la migración celular, la invasión, la angiogénesis o la transición epitelial-mesenquimal transición epitelial-mesenquimal [42]; además, representa un biomarcador de mal pronóstico en el cáncer de mama [179]. Es la diana de Glembatumumab vedotin (CDX-011) un potente ADC conjugado con el agente disruptor de microtúbulos monometil auristatina E (MMAE) [43]. La GPNMB es una diana potencialmente útil para otros agentes ADC.

- El antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2): Es una glicoproteína transmembrana de tipo I, con un papel relevante en la migración, la proliferación celular, la progresión del ciclo celular y la metástasis [44]. Sacituzumab govitecan (IMMU-132) es el nuevo anticuerpo prometedor dirigido a Trop-2, unido al inhibidor de la topoisomerasa-I SN-38, el metabolito activo del irinotecan que induce daños en el ADN [45].

.- LIV-1: Es una proteína transportadora de zinc que se encuentra en la línea descendente

de STAT3, implicada en la adhesión celular y la transición epitelial a mesenquimal. Su objetivo terapéutico, el anticuerpo monoclonal contra el extracelular de LIV-1, Ladiratuzumab vedotin (SGN-LIV1A), mostró una gran eficacia en modelos preclínicos preclínicos [46], y se está evaluando en pacientes con cánceres de mama metastásicos, con resultados prometedores en el CMTN metastásico (NCT03310957, NCT01969643, NCT04032704, NCT03424005, NCT01042379) [47].

- El sialoglicótopo CA6 unido a la mucina 1 (CA6) : Se expresa selectivamente en los tumores sólidos y es, por tanto, una diana ideal para la terapia con ADC. El SAR566658 es un ADC dirigido contra el CA6 que lleva como carga útil DM4, un agente antimicrotúbulos derivado de la maytansina como carga útil. A partir de los prometedores resultados de un ensayo de fase I, se ha llevado a cabo un estudio de fase II en el CMT con CA6 positivo (NCT02984), (NCT02984683) está actualmente en curso.

CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES CTC) COMO BIOMARCADORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN EL CMTN

La detección de las células tumorales circulantes (CTC) tiene un potencial prometedor como "biopsias líquidas" mínimamente invasivas que pueden facilitar el pronóstico y el seguimiento de la respuesta terapéutica a los fármacos en varios tipos de cáncer [48]. Los recuentos de CTC en pacientes con cáncer se han utilizado como de pronóstico tanto en el cáncer temprano como en el metastásico, mientras que el aislamiento y el análisis de las CTCs han demostrado proporcionar información sobre los cambios dinámicos en el tumor [49].

En la actualidad, la única prueba aprobada para su aplicación en la práctica clínica es la tecnología CellSearch (Menarini Silicon Biosystems, Huntingdon Valley, PA, EEUU), basada en la molécula de adhesión celular epitelial (EpCAM), patentada por la FDA en 2004 [50].

Un número consistente de estudios prospectivos ha demostrado que el recuento de CTC en pacientes con cáncer puede utilizarse como biomarcador dinámico de pronóstico en la enfermedad metastásica.

Hace más de una década Cristofanilli et al. evaluaron en un estudio en el que participaron 177 pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM), demostraron que el recuento de CTC detectado mediante CellSearch era un factor pronóstico independiente para la SLP y la SG en este grupo de pacientes. Se identificó el punto de corte de 5 CTCs/7,5 mL para clasificar a las pacientes con un resultado clínico bueno o de los pacientes con buen o mal resultado clínico [51]. En el cáncer de mama temprano, el recuento de CTCs es también un biomarcador pronóstico, no correlacionado con los demás factores pronósticos habituales.

La presencia y también la cantidad de CTCs ha demostrado estar asociado con un peor resultado, sin embargo, podrían ser necesarios métodos de detección de CTC con mayor sensibilidad [52].

El número de CTC liberadas en el torrente sanguíneo es enormemente superior al número de lesiones metastásicas en los pacientes, lo que indica que la mayoría de las CTC mueren en el torrente sanguíneo, y que sólo una pequeña parte de ellas se queda en la sangre que representarán precursores metastásicos viables.

La caracterización genética de las CTC del CMTN reveló su actitud hacia la transición epitelial-mesenquimal (EMT), asociada a una mayor de plasticidad y agresividad, aumento de la resistencia a la muerte celular y a la quimioterapia, capacidad de metástasis y senescencia [53]. Dado que un grupo consistente de pacientes con CMTN son negativos al sistema CellSearch, Abeu et al. utilizaron un método basado en el sistema CellSearch para la enumeración y una combinación de inmunoisolación y perfiles de expresión génica, para caracterizar molecularmente la población. El perfil genético reveló la expresión de marcadores híbridos de EMT y de células madre asociados con mal pronóstico y alta agresividad, como VIM, SNAIL1, TIMP1, CRIPTO1, CD49F, ALDH2, CD44 y BCL11A [242]. Razmara et al. utilizando un modelo PDOX de cáncer de mama triple negativo (CMTN), demostraron que los grupos de CTC y las CTC que expresaban un marcador mesenquimal (vimentina) estaban asociados con la carga metastásica en pulmón e hígado [54]

TP53: El TP53 es el gen más frecuentemente mutado en varios tipos de cáncer, incluido el de mama. El TP53 controla funciones esenciales para la progresión del ciclo celular, la reparación de daños en el ADN y la apoptosis.

Entre los subtipos de cáncer de mama, el TP53 es el más frecuentemente mutado en los CMTN. El TCGA identificó que el 80% de los cánceres de subtipo basal eran CMTN y el 84% tenía mutaciones en el gen TP53 (Network, 2012). Los datos clínicos y experimentales sugieren que las mutaciones de TP53 constituyen un evento temprano en los CMTN, pero no necesariamente el primer paso [55, 56].

La expresión TP53 se encuentra en el 55-70% de los casos de CMTN y se correlaciona con un peor pronóstico. La expresión de TP53 coincide con los CMTN proliferativos, determinados por la elevada expresión de ki67.

En general, la positividad de TP53 se asoció con un peor pronóstico en los CMTN; sin embargo, la supervivencia mejoró significativamente con quimioterapia. La expresión de TP53 por IHQ en el CMTN no pudo predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Hasta hace poco, TP53 ha demostrado ser un objetivo difícil de acción; sin embargo, se han desarrollado compuestos que restauran la función del TP53 al tipo salvaje para inducir la detención del ciclo celular o la apoptosis. El APR-246 es un compuesto que reactiva el TP53 mutante y lo convierte en una forma de tipo salvaje de tipo salvaje, que ha demostrado tener actividad anticancerígena en líneas celulares de cáncer de mama mutantes en TP53. Otro compuesto de compuesto, el COTI-2, reactiva el p53, ha mostrado actividad antitumoral en líneas celulares de CMTN y está siendo evaluado en ensayos clínicos [57, 58]

EL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

Forma parte de una familia de glicoproteínas transmembrana con un dominio de tirosina quinasa que activa las vías de transducción de señales, desempeñando un papel importante en la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis [59]

La prevalencia de la sobreexpresión del EGFR en los casos de CMTN es bastante variable entre los estudios, oscilando entre el 13 y el

78%, debido a la falta de medición estandarizada de los resultados de la IHC y a una amplia variación demográfica. Aunque algunos resultados sugieren una fuerte asociación de un mayor número de copias del gen EGFR con supervivencia, mayor grado tumoral y metástasis en los ganglios linfáticos axilares, los datos de la sobreexpresión de la proteína EGFR en el CMTN son controversiales y no se han confirmado como biomarcador pronóstico [60].

En una cohorte de 287 pacientes con CMTN, el 36,2% eran positivas para el EGFR, y el análisis multivariante indicó que el EGFR era un factor pronóstico independiente significativo en términos de SLE ($p = 0,011$) con peores resultados en todas las pacientes [61]. Aunque la sobreexpresión del EGFR es común en el CMTN metastásico, los estudios de fase 2 que evalúan la eficacia de los inhibidores del EGFR como los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, gefitinib, afatinib y erlotinib) y los anticuerpos monoclonales (cetuximab y panitumumab) no han mostrado resultados eficaces [62].

CITOQUERATINAS BASALES COMO CK 5/6, CK 14 Y CK 17

El cáncer de mama de tipo basal se considera un subtipo agresivo de CMTN y suele expresar estas citoqueratinas. La expresión de CK 5/6 oscila entre el 24% y el 72% en el CMTN [63]. Algunos resultados sugieren que los CMTN con expresión de CK 5/6 tienen un peor pronóstico independientemente de las características clínico-patológicas conocidas [64]. Otros resultados informaron de que la CK 5/6 también tiene una correlación positiva con las metástasis ganglionares y el tamaño del tumor. Por otro lado, una cohorte con 150 pacientes no pudo determinar una correlación de la expresión de CK 5/6 con características clinicopatológicas ominosas, probablemente debido a la baja expresión de CK 5/6 en esa muestra.

En general, la expresión de CK 14 y CK 17 se solapa con la de CK 5/6. La CK 17 por sí sola no se identificó como un biomarcador pronóstico fiable [64]. En un estudio transversal de 150 pacientes con CMTN, la expresión de CK 14 fue positiva en el 50,8% de los casos, mientras que en un estudio con

con mujeres asiáticas fue de alrededor del 39,6% [65]

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF)

La señalización de la angiogénesis, mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), es crucial en el proceso de crecimiento y propagación del tumor. El VEGF comprende una familia de 6 proteínas: VEGF-A, B, C, D, E y el factor de crecimiento placentario. El empalme alternativo del ARNm crea 4 isoformas, siendo la más común el VEGF165. Los mediadores de la expresión génica son hipoxia, factor de crecimiento, óxido nítrico, oncogenes, HER2 y genes supresores de tumores [66]. El VEGF se expresa en 30-60% de las pacientes con CMTN [67]. Junto con el VEGF, la puntuación de la densidad microvascular por IHQ se ha utilizado como biomarcador pronóstico en CMTN: una densidad vascular media elevada en el cáncer de mama se ha asociado con un mal pronóstico y peor sobrevida [68]

El VEGF se ha estudiado como diana para el tratamiento del CMTN en varios estudios que evalúan la eficacia del bevacizumab, el anticuerpo monoclonal humanizado del VEGF-A. Entre 663 pacientes con tumores triple negativos inscritos en un ensayo clínico, la adición de bevacizumab a la quimioterapia neoadyuvante aumentó significativamente la tasa de pCR del 27,9% al 39,3% (p=0,003) [69]. Asimismo, 46 pacientes con CMTN metastásico inscritos en un ensayo de fase 2 tuvieron una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 65,2% (IC 95%: 52.9%-80.4%) [70]. A pesar de mostrar una mayor SLP, tres ensayos de fase 3 no lograron mostrar una mejora estadísticamente significativa de la SG. Además, bevacizumab adyuvante no mostró ningún beneficio en sobrevida [71]. Otras terapias con anticuerpos monoclonales o TKIs anti-VEGF no han demostrado beneficios en este escenario [72].

Biomarcador	Función principal	Prueba	Significado predictivo / pronóstico	Terapia blanco
Genes BRCA1/BRCA2	Reparación de ruptura de la doble cadena de ADN	BRCAAnalysis CDx HRD test HRDetect assay HRD assay myChoice CDx	Factor de mal pronóstico Alta respuesta a la terapia con platino y predictor de respuesta a inhibidores PARP	Inhibidores PARP
Genes HRR	Reparación de la recombinación homóloga de ADN	BRCAAnalysis CDx HRD test HRDetect assay HRD assay myChoice CDx	Predictor de respuesta a la terapia con platino en ajuste neoadyuvante	Inhibidores ATR Inhibidores WEE1
TILs estromales	Linfocitos intratumorales implicados en la respuesta inmune contra el tumor	Inmunohistoquímica en tejido	Los TIL's elevados se correlacionan con más supervivencia favorable y son predictivos para una mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante	NA
Proteína PD-L1	Proceso de evasión inmune tumoral	VENTANA PD-L1 (SP142) assay	La alta expresión se correlaciona con mayores tasas de sobrevida en ensayos de Inhibidores del punto de control inmunitario	Inhibidores de puntos de control inmunológico
Inestabilidad microsatelital (MSI)	Alta actividad inmunogénica	MSI-H/dMMR	Predictor de respuesta al Pembrolizumab	Pembrolizumab
Vía PI3-Kinasa	Proliferación celular	Inmunohistoquímica en tejido de PI3KCA/PTEN o vía genómica de PI3K por secuenciamiento NGS	Mayor sensibilidad a inhibidores AKT y a la combinación terapéutica de PI3K e inhibidores de receptores de andrógeno en tumores LAR	Inhibidores PI3K Inhibidores AKT
GPMB	Migración celular, invasión, angiogénesis, transición epitelial-mesenquimatosa	Inmunohistoquímica en tejido	Factor de mal pronóstico	Glembatumab vedotin (conjugado anticuerpo-fármaco)*
Trop-2	Progresión del ciclo celular, migración, proliferación y metástasis.	Inmunohistoquímica en tejido	Factor de mal pronóstico	Sacituzumab Govitecan-hziy (conjugado anticuerpo-fármaco)*
LIV-1	Adhesión celular, transición epitelial-mesenquimal.	Inmunohistoquímica en tejido	En investigación	Ladiratumab vedotin (conjugado anticuerpo-fármaco)*
CA6	Supervivencia de las células tumorales y proliferación	Inmunohistoquímica en tejido	En investigación	SAR566658 (conjugado anticuerpo-fármaco)*
TP53	Control de la progresión del ciclo celular, reparación del daño celular y control de la apoptosis	Inmunohistoquímica en tejido	Factor de mal pronóstico En investigación	APR 246+ Pembrolizumab COTI-2
EGFR	Control de la proliferación celular, inhibición de la apoptosis	Inmunohistoquímica en tejido	Factor de mal pronóstico	TKI (gefitinib, afatinib y erlotinib) y anticuerpos monoclonales (cetuximab y panitumumab)
VEGF	Angiogénesis, crecimiento y propagación del tumor	Inmunohistoquímica en tejido	Factor de mal pronóstico	Bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado del VEGF-A

*Cuadro adaptado de: Review Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: State-of-the-Art and Future Perspective; Stefania and Michelino de Laurentiis; Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4579; doi:10.3390/ijms21134579

BIBLIOGRAFÍA:

1. Stefania Cocco , Michela Piezzo , Alessandra Calabrese, Daniela Cianniello, Roberta Caputo, Vincenzo Di Lauro, Giuseppina Fusco, Germira di Gioia, Marina Licenziato and Michelino de Laurentiis: Review Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: State-of-the-Art and Future Perspective; Stefania and Michelino de Laurentiis; *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 4579
2. Lord, C.J.; Tutt, A.N.J.; Ashworth, A. Synthetic Lethality and Cancer Therapy: Lessons Learned from the Development of PARP Inhibitors. *Annu. Rev. Med.* 2015, 66, 455–470. [CrossRef] [PubMed]
3. Filipponi, D.; Bulavin, D. Wip1 and ATM in tumorevolution: Role for BRCA1. *Oncotarget* 2013, 4, 2170.
4. Savage, K.I.; Harkin, D.P. BRCA1, a ' complex' protein involved in the maintenance of genomic stability. *FEBS J.* 2015, 282, 630–646.
5. D'Alessandro, G.; Whelan, D.R.; Howard, S.M.; Vitelli, V.; Renaudin, X.; Adamowicz, M.; Iannelli, F.; Jones-Weinert, C.W.; Lee, M.; Matti, V.; et al. BRCA2 controls DNA:RNA hybrid level at DSBs by mediating RNase H2 recruitment. *Nat. Commun.* 2018, 9, 5376.
6. Cardoso, F.; Senkus, E.; Costa, A.; Papadopoulos, E.; Aapro, M.; André, F.; Harbeck, N.; Aguilar Lopez, B.; Barrios, C.H.; Bergh, J.; et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann. Oncol* 2018, 29, 1634–1657.
7. Prakash, R.; Zhang, Y.; Feng, W.; Jasin, M. Homologous recombination and human health: The roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015, 7. [CrossRef] 20. Ronson, G.E.; Piberger, A.L.; Higgs, M.R.; Olsen, A.L.; Stewart, G.S.; McHugh, P.J.; Petermann, E.; L
8. Audebert, M.; Salles, B.; Calsou, P. Involvement of poly(ADP-ribose) polymerase-1 and XRCC1/DNA ligase III in an alternative route for DNA double-strand breaks rejoining. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 55117–55126.
9. Pommier, Y.; O'Connor, M.J.; de Bono, J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci. Transl. Med.* 2016, 8, 362ps17.
10. Sun, K.; Mikule, K.; Wang, Z.; Poon, G.; Vaidyanathan, A.; Smith, G.; Zhang, Z.Y.; Hanke, J.; Ramaswamy, S.; Wang, J. A comparative pharmacokinetic study of PARP inhibitors demonstrates favorable properties for niraparib efficacy in preclinical tumor models. *Oncotarget* 2018, 9, 37080–37096.
11. Dasari, S.; Tchounwou, P.B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J. Pharm.* 2014, 740, 364–378.
12. Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:564-76.
13. Davies H, Glodzik D, Morganella S, et al. HRDetect is a predictor of BRCA1 and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. *Nat Med* 2017;23:517-25.
14. Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous Recombination Deficiency (HRD) Score Predicts Response to Platinum-Containing Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22:3764-73.
15. O'Donnell, J.S.; Teng, M.W.L.; Smyth, M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019, 16, 151–167.
16. Loi, S.; Drubay, D.; Adams, S.; Pruneri, G.; Francis, P.A.; Lacroix-Triki, M.; Joensuu, H.; Dieci, M.V.; Badve, S.; Demaria, S.; et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 559–569.
17. Loi, S.; Adams, S.; Schmid, P.; Cortés, J.; Cescon, D.W.; Winer, E.P.; Toppmeyer, D.L.; Rugo, H.S.; De Laurentiis, M.; Nanda, R.; et al. LBA13 Relationship between Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) Levels and Response to Pembrolizumab (Pembro) in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MCMTN):

Results from KEYNOTE-086. *Ann. Oncol.* 2017, 28, v605–v649.

18. Ahmadzadeh, M.; Johnson, L.A.; Heemskerk, B.; Wunderlich, J.R.; Dudley, M.E.; White, D.E.; Rosenberg, S.A. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 2009, 114, 1537–1544.

19. Wherry, E.J.; Kurachi, M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.* 2015, 15, 486–499.

20. Chen, J.; Jiang, C.C.; Jin, L.; Zhang, X.D. Regulation of PD-L1: A novel role of pro-survival signalling in cancer. *Ann. Oncol.* 2016, 27, 409–416

21. Stutvoet, T.S.; Kol, A.; de Vries, E.G.; de Bruyn, M.; Fehrmann, R.S.; Terwisscha van Scheltinga, A.G.; de Jong, S. MAPK pathway activity plays a key role in PD-L1 expression of lung adenocarcinoma cells. *J. Pathol.* 2019, 249, 52–64.

22. Li, P.; Huang, T.; Zou, Q.; Liu, D.; Wang, Y.; Tan, X.; Wei, Y.; Qiu, H. FGFR2 Promotes Expression of PD-L1 in Colorectal Cancer via the JAK/STAT3 Signaling Pathway. *J. Immunol.* 2019, 202, 3065–3075.

23. Galluzzi, L.; Spranger, S.; Fuchs, E.; López-Soto, A. WNT Signaling in Cancer Immunosurveillance. *Trends Cell Biol.* 2019, 29, 44–65.

24. Lim, W.; Jeong, M.; Bazer, F.W.; Song, G. Curcumin Suppresses Proliferation and Migration and Induces Apoptosis on Human Placental Choriocarcinoma Cells via ERK1/2 and SAPK/JNK MAPK Signaling Pathways. *Biol. Reprod.* 2016, 95, 83.

25. Wu, F.; Zhang, Y.; Sun, B.; McMahon, A.P.; Wang, Y. Hedgehog Signaling: From Basic Biology to Cancer Therapy. *Cell Chem. Biol.* 2017, 24, 252–280.

26. Van Berckelaer, C.; Rypens, C.; van Dam, P.; Pouillon, L.; Parizel, M.; Schats, K.A.; Kockx, M.; Tjalma, W.A.A.; Vermeulen, P.; van Laere, S.; et al. Infiltrating stromal immune cells in

inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Res.* 2019, 21, 28.

27. Rugo, H.S.; Loi, S.; Adams, S.; Schmid, P.; Schneeweiss, A.; Barrios, C.H.; Iwata, H.; Dieras, V.C.; Winer, E.P.; Kockx, M.; et al. LBA20—Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Post-hoc analysis of IMpassion130. In Proceedings of the 44th ESMO Congress 27 September–1 October 2019, Barcelona, Spain. *Ann. Oncol.* 2019, 30 (Suppl. 5), v858–v859.

28. Le, D.T.; Uram, J.N.; Wang, H.; Bartlett, B.R.; Kemberling, H.; Eyring, A.D.; Skora, A.D.; Luber, B.S.; Azad, N.S.; Laheru, D.; et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 2509–2520.

29. Takano, K.; Ichikawa, Y.; Ueno, E.; Ohwada, M.; Suzuki, M.; Tsunoda, H.; Miwa, M.; Uchida, K.; Yoshikawa, H. Microsatellite instability and expression of mismatch repair genes in sporadic endometrial cancer coexisting with colorectal or breast cancer. *Oncol. Rep.* 2005, 13, 11–16.

30. Barroso-Sousa, R.; Jain, E.; Kim, D.; Partridge, A.H.; Cohen, O.; Wagle, N. Determinants of high tumor mutational burden (TMB) and mutational signatures in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 1010.

31. Barroso-Sousa, R.; Jain, E.; Cohen, O.; Kim, D.; Buendia-Buendia, J.; Winer, E.; Lin, N.; Tolaney, S.M.; Wagle, N. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann. Oncol.* 2020, 31, 387–394.

32. Anderson, A.C.; Joller, N.; Kuchroo, V.K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity* 2016, 44, 989–1004.

33. Fruman, D.A.; Rommel, C. PI3K and cancer: Lessons, challenges and opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014, 13, 140–156.

34. Pereira, B.; Chin, S.F.; Rueda, O.M.; Vollan, H.K.; Provenzano, E.; Bardwell, H.A.; Pugh, M.; Jones, L.; Russell, R.; Sammut, S.J.; et al. The somatic mutation profiles of 2, 433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat. Commun.* 2016, 7, 11479.
35. Song, M.S.; Salmena, L.; Pandolfi, P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 2012, 13, 283–296.
36. Lehmann, B.D.; Bauer, J.A.; Schafer, J.M.; Pendleton, C.S.; Tang, L.; Johnson, K.C.; Chen, X.; Balko, J.M.; Gómez, H.; Arteaga, C.L.; et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res.* 2014, 16, 406.
37. Blake, J.F.; Xu, R.; Bencsik, J.R.; Xiao, D.; Kallan, N.C.; Schlachter, S.; Mitchell, I.S.; Spencer, K.L.; Banka, A.L.; Wallace, E.M.; et al. Discovery and preclinical pharmacology of a selective ATP-competitive Akt inhibitor (GDC-0068) for the treatment of human tumors. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 8110–8127.
38. Kim, S.-B.; Dent, R.; Im, S.-A.; Espié, M.; Blau, S.; Tan, A.R.; Isakoff, S.J.; Oliveira, M.; Saura, C.; Wongchenko, M.J.; et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): A multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* 2017, 18, 1360–137
39. Fedele CG, Ooms LM, Ho M, et al. Inositol polyphosphate 4-phosphatase II regulates PI3K/Akt signaling and is lost in human basal-like breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:22231-6.
40. Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1360-72.
41. Thomas, A.; Teicher, B.A.; Hassan, R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol.* 2016, 17, e254–e262.
42. Rose, A.A.; Grosset, A.A.; Dong, Z.; Russo, C.; Macdonald, P.A.; Bertos, N.R.; St-Pierre, Y.; Simantov, R.; Hallett, M.; Park, M.; et al. Glycoprotein nonmetastatic B is an independent prognostic indicator of recurrence and a novel therapeutic target in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2010, 16, 2147–2156.
43. Wolska-Washer, A.; Robak, T. Safety and Tolerability of Antibody-Drug Conjugates in Cancer. *Drug Saf.* 2019, 42, 295–314.
44. Ambrogi, F.; Fornili, M.; Boracchi, P.; Trerotola, M.; Relli, V.; Simeone, P.; La Sorda, R.; Lattanzio, R.; Querzoli, P.; Pedriali, M.; et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS ONE* 2014, 9, e96993
45. Goldenberg, D.M.; Sharkey, R.M. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2 and incorporating SN-38: A case study of anti-TROP-2 sacituzumab govitecan. *MAbs* 2019, 11, 987–995.
46. Sussman, D.; Smith, L.M.; Anderson, M.E.; Duniho, S.; Hunter, J.H.; Kostner, H.; Miyamoto, J.B.; Nesterova, A.; Westendorf, L.; Van Epps, H.A.; et al. SGN-LIV1A: A novel antibody-drug conjugate targeting LIV-1 for the treatment of metastatic breast cancer. *Mol. Cancer* 2014, 13, 2991–3000.
47. Nejadmoghaddam, M.-R.; Minai- Tehrani, A.; Ghahremanzadeh, R.; Mahmoudi, M.; Dinarvand, R.; Zarnani, A.-H. Antibody-Drug Conjugates: Possibilities and Challenges. *Avicenna J. Med. Biotechnol.* 2019, 11, 3–23
48. Krebs, M.G.; Hou, J.M.; Ward, T.H.; Blackhall, F.H.; Dive, C. Circulating tumour cells: Their utility in cancer management and predicting outcomes. *Adv. Med. Oncol.* 2010, 2, 351–365.
49. Yu, T.; Di, G. Role of tumor microenvironment in triple-negative breast cancer and its prognostic significance. *Chin. J. Cancer Res.* 2017, 29, 237–252.

50. Cristofanilli, M.; Hayes, D.F.; Budd, G.T.; Ellis, M.J.; Stopeck, A.; Reuben, J.M.; Doyle, G.V.; Matera, J.; Allard, W.J.; Miller, M.C.; et al. Circulating tumor cells: A novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 1420–1430.
51. Cristofanilli, M.; Budd, G.T.; Ellis, M.J.; Stopeck, A.; Matera, J.; Miller, M.C.; Reuben, J.M.; Doyle, G.V.; Allard, W.J.; Terstappen, L.W.; et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004, 351, 781–791.
52. Lucci, A.; Hall, C.S.; Lodhi, A.K.; Bhattacharyya, A.; Anderson, A.E.; Xiao, L.; Bedrosian, I.; Kuerer, H.M.; Krishnamurthy, S. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: A prospective study. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 688–695.
53. Santamaría, P.G.; Moreno-Bueno, G.; Cano, A. Contribution of Epithelial Plasticity to Therapy Resistance. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 676.
54. Razmara, A.M.; Sollier, E.; Kisirkoi, G.N.; Baker, S.W.; Bellon, M.B.; McMillan, A.; Lemaire, C.A.; Ramani, V.C.; Jeffrey, S.S.; Casey, K.M. Tumor shedding and metastatic progression after tumor excision in patient-derived orthotopic xenograft models of triple-negative breast cancer. *Clin. Exp. Metastasis* 2020, 37, 413–424
55. Liu X, Holstege H, van der Gulden H, et al. Somatic loss of BRCA1 and p53 in mice induces mammary tumors with features of human BRCA1-mutated basal-like breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:12111-6.
56. Tao L, Xiang D, Xie Y, et al. Induced p53 loss in mouse luminal cells causes clonal expansion and development of mammary tumours. *Nat Commun.* 2017;8:14431.
57. Pan Y, Yuan Y, Liu G, et al. P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. *PLoS One* 2017;12: e0172324.
58. Synnott NC, O'Connell D, Crown J, et al. COTI2 reactivates mutant p53 and inhibits growth of triplenegative breast cancer cells. 59. Lehmann BDB, Bauer J a J, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-2767
60. Park HS, Jang MH, Kim EJ, et al. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triplenegative breast cancer. 2014;27(9):1212-1222
61. Liu D, He J, Yuan Z. EGFR expression correlates with decreased disease-free survival in triplenegative breast cancer : a retrospective analysis based on a tissue microarray. 2012:401-405
62. Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY TBCRC 001 : Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Stage IV TripleNegative Breast Cancer. 2012;30(21):2615-2623.
63. Gokoz G, Metin DÆ, Figen OÆ, Dikilitas M, Er ÆO, Ozturk ÆA. Triple-negative breast cancer : immunohistochemical correlation with basaloid markers and prognostic value of survivin.
64. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. *Am J Pathol.* 2002;161(6):1991-1996.
65. Liu YANXI, Wang KEREN, Xing HUA, Zhai XUJIE, Wang LIP, Wang WAN. Attempt towards a novel classification of triple - negative breast cancer using immunohistochemical markers.
66. Holmes DIR, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: Angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol.* 2005;6(2).
67. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1639-1646.
68. Chanana P, Pandey AK, Yadav BS, et al.

growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(10):1639-1646.

69. Chanana P, Pandey AK, Yadav BS, et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor and cancer antigen 15.3 in patients with triple negative breast cancer. *J Radiother Pract.* 2014;13(1):60-67

70. Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, et al. *New England Journal.* 2012:299-309

Saloustros E, Nikolaou M, Kalbakis K, et al. Weekly Paclitaxel and Carboplatin Plus Bevacizumab as First-Line Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. A Multicenter Phase II Trial by the Hellenic Oncology Research Group. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):88-94

71. Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triplenegative breast cancer (BEATRICE): Primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):933-942.

72. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR.* 2010;12(5):R68.

ESTUDIOS DE INMUNOTERAPIA EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Dr. Carlos Castañeda
Medicina Oncológica

Dentro de los avances de inmunoterapia en enfermedad triple negativo metastásico, los inhibidores de punto de control (anti-PD-1) han demostrado eficacia en pacientes seleccionados (aquellos que expresan PD-L1 en el tejido tumoral). No obstante, la expresión de PD-L1 no es un biomarcador ideal para seleccionar pacientes para terapias anti-PD-1/anti-PD-L1 como se ha demostrado en otras neoplasias. Existe una necesidad de identificación así como de implementación de biomarcadores emergentes predictivos de respuesta a la inmunoterapia.

PD-L1

El biomarcador PD-L1 puede expresarse en células tumorales y/o en células inmunitarias infiltrantes del tumor. Los tumores triple negativo tienen una mayor expresión de PD-L1 comparado con los otros subtipos, a predominio de las células inmunes infiltrantes (1,2).

PD-L1 es útil para la evaluación de respuesta al tratamiento de las terapias anti-PD-1/anti-PD-L1. En IMpassion130, se utilizó la expresión de PD-L1 IC ≥ 1 % para definir PD-L1 (+) (3).

La detección de PD-L1 en células tumorales y células inmunitarias infiltrantes varía según la clona del anticuerpo utilizado y puede medirse de manera práctica con inmunohistoquímica. Los anticuerpos disponibles son: 22C3, 28-8, SP142, SP263 y 73-10. Ventana SP142 (atezolizumab) y 22C3 (pembrolizumab) están autorizadas para seleccionar a los pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico candidatos a inmunoterapia (4).

La presencia de linfocitos T CD8+ intratumorales se correlacionaron con PD-L1, SLP y SG. Los TILs tuvieron una pobre correlación con PD-L1 y se asociaron con sobrevida libre de progresión (SLP) pero no con sobrevida global (SG) (5).

En el estudio KEYNOTE-355 se encontró un beneficio significativo en SLP con la adición de inmunoterapia a la quimioterapia de primera línea en la población triple negativo PD-L1+ definida por una puntuación positiva combinada (CPS, siglas en inglés) de PD-L1 ≥ 10 % (6).

LINFOCITOS INFILTRANTES DEL TUMOR (TILS)

Los niveles elevados de TILs tienen valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER2 (+) en escenario neo/adyuvante, además de un valor predictivo de respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia. Los niveles elevados de TILs están asociados con un mejor pronóstico (reducción en el riesgo de recurrencia) (7,8).

Los infiltrados linfocíticos con niveles elevados de linfocitos T CD8+ (TILs CD8+) están asociados con una mayor pCR, incremento de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Se han evaluado tanto los TILs presentes a nivel estromal e intratumoral. Un análisis de la distribución geográfica de células CD8+ dentro de las lesiones tumorales describe que la infiltración de células CD8+ en toda la lesión o restringido al estroma tuvo el pronóstico más favorable (9).

La evaluación de los TILs estromales es pronóstica y predictiva en el entorno neoadyuvante, pero no en enfermedad

metastásica (en el estudio IMpassion130, la puntuación de TILs estromal o el recuento de linfocitos T CD8+ no fue predictivo de beneficio del uso de atezolizumab). La escasez de estroma en las muestras de tejido de cáncer de mama metastásico podría favorecer a una menor detección de TIL estromales. Otro estudio que evaluó TILs en tumores primarios y metastásicos demostró que los niveles de TILs disminuyen en la metástasis comparado con los tumores primarios (10).

Los niveles de TILs son más bajos en tumores metastásicos y muy tratados, y aún son más bajos en lesiones tumorales hepáticas. Un metanálisis reciente encontró que niveles altos de TILs predicen respuesta patológica completa, sobrevida global (SG) más prolongada (HR: 0,9, IC 0,97–0,93) y sobrevida libre de recurrencia (SLR) (HR: 0,66, 0,57–0,76) en los tumores triple negativo (11).

García-Martínez et al. evaluó el papel de linfocitos T CD3, CD4, CD8, CD20, CD68 y FOXP3 células inmunitarias en muestras de tumor pre y post neoadyuvante (n=121). Los autores encontraron que la alta infiltración de CD3, CD4 y CD20 previa a la neoadyuvancia se asoció con pCR. Una mayor densidad de CD68 en las muestras residuales posteriores a la neoadyuvancia se asoció con una menor SG. El análisis del infiltrado inmunitario en tumores residuales post quimioterapia mostró un perfil de alta infiltración de CD3 y CD8 que se asoció con peor sobrevida libre de enfermedad (SLE) (12).

Finalmente, en un estudio colaborativo internacional donde participamos se evaluó el rol de TILs en lesiones residuales de cáncer de mama en triple negativo (n=375), se encontró una asociación entre niveles bajos de TILs y mayor tamaño del tumor post quimioterapia neoadyuvante o compromiso ganglionar, pero no tuvo relación con la carga tumoral residual (RCB, siglas en inglés). Los niveles más altos de TILs en el tumor residual se asociaron con una mejor SLR ($p < 0,001$) y SG ($p < 0,001$). Además, se observó mayor magnitud del efecto positivo para RCB clase II que para la clase III (13).

Por lo tanto, los TILs alcanzaron el nivel de evidencia 1b como marcador pronóstico en

triple temprano en el Consenso de la Conferencia Internacional de St Gallen. La OMS (Organización Mundial de la Salud) y ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica) también recomendaron su incorporación en el informe de rutina de patología de las muestras de cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, no se recomienda TILs para guiar la selección del tratamiento sistémico (14).

BIOMARCADORES EMERGENTES

PD-L1 y la mutación BRCA son actualmente utilizados como parte del algoritmo de tratamiento y selección de pacientes con cáncer de mama triple negativo para terapias anti-PD-1 e inhibidores PARP, respectivamente. Se ha demostrado que PD-L1 es un biomarcador imperfecto según los resultados de los estudios en neoadyuvancia: en KEYNOTE-522 el beneficio es similar para el grupo PD-L1 (+) y (-).

La medición de PD-L1 tiene varias limitaciones: diferencias en la medición (según el tipo de tejido, tipo de anticuerpo), la cantidad de muestra inmune en la biopsia, y tipo de tumor (sólo algunos son considerados inmunogénicos) (15).

En el estudio KEYNOTE-086 se observó que los pacientes con niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) y enfermedad hepática tenían poca o ninguna respuesta a la inmunoterapia. Otro estudio informa que los pacientes con metástasis hepáticas obtienen un beneficio limitado de la inmunoterapia independientemente de otros biomarcadores: las metástasis hepáticas crean un desierto inmunitario sistémico en modelos preclínicos (apoptosis de células T CD8+), reducción del número de células T periféricas y disminución de células tumorales (16).

Además de estos marcadores clínicos (niveles de DHL, metástasis hepática), en los últimos años han aparecido nuevos biomarcadores y se encuentran en investigación, incluyendo: carga mutacional tumoral (TMB), inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H)/deficiencia de reparación (MMR), complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I/II, etc.

CARGA MUTACIONAL TUMORAL (TMB, SIGLAS EN INGLÉS)

La alta expresión de TMB (TMB-H) se asocia con una mayor respuesta a inmunoterapia en algunas neoplasias. En cáncer de mama, la prevalencia de TMB es rara: el 3,1-4.0% expresan TMB-H (≥ 10 mut/Mb), los tumores más inmunogénicos son melanoma maligno y cáncer de pulmón. Se podría considerar que el TMB es un potencial biomarcador en triple negativo (17,18).

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES ALTA (MSI-H)/MISMATCH REPAIR DEFICIENCY (dMMR)

MSI-H/dMMR podría ser un marcador predictivo de respuesta o beneficio con terapia anti-PD-1: pembrolizumab está aprobado para pacientes adultos y pediátricos con tumor sólido irresecable o metastásico con MSI-H o dMMR que han progresado después de una terapia previa y que no tienen mayores opciones de tratamiento disponibles. Cabe señalar que MSI es raro en triple negativo (0.7-2%) (19).

COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD (MHC) CLASE I Y II

La mayoría de las células tumorales expresan MHC-I, mientras que MHC-II se expresa solamente en células presentadoras de antígeno. Un ensayo anterior mostró que los tumores que expresan altos niveles de MHC-I o II tienen recuentos elevados de linfocitos T CD4+ y CD8+ ($P < 0,001$). La expresión de MHC-II en células tumorales se asocia con una mayor supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con metástasis ganglionar ($P=0,009$). Asimismo, la expresión de MHC-II en células tumorales se asoció con un mayor nivel de TILs. Estos biomarcadores se encuentran actualmente en investigación (20).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 2018;48:434-452.
2. Zhang M, Sun H, Zhao S, Wang Y, Pu H, Zhang Q. Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*.

2017;8:31347-31354.

3. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2108-2121.

4. Peg V, López-García MÁ, Comerma L, Peiró G, García-Caballero T, López AC, Suárez-Gauthier A, Ruiz I, Rojo F. PD-L1 testing based on the SP142 antibody in metastatic triple-negative breast cancer: summary of an expert round-table discussion. *Future Oncol*. 2021;17:1209-1218.

5. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M et al (2010) Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 28(1):105–113

6. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM et al (2020) KEYNOTE-355: randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *Am Soc Clin Oncol*.

7. Carbognin L, Pilotto S, Nortilli R, Brunelli M, Nottegar A, Sperduti I, Giannarelli D, Bria E, Tortora G. Predictive and Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Early Breast Cancer According to Disease Subtypes: Sensitivity Analysis of Randomized Trials in Adjuvant and Neoadjuvant Setting. *Oncologist*. 2016;21:283-291.

8. Liu Z, Li M, Jiang Z, Wang X. A Comprehensive Immunologic Portrait of Triple-Negative Breast Cancer. *Transl Oncol*. 2018;11:311-329

9. Gruosso T, Gigoux M, Manem VSK, Bertos N, Zuo D, Perlitch I et al (2019) Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple-negative breast cancers. *J Clin Invest* 129(4):1785–1800

10. Ogiya R, Niikura N, Kumaki N, Bianchini G, Kitano S, Iwamoto T, Hayashi N, Yokoyama K, Oshitanai R, Terao M, Morioka T, Tsuda B, Okamura T, Saito Y, Suzuki Y, Tokuda Y. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes between primary and metastatic tumors in breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2016;107:1730-1735
11. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE et al (2018) Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 19(1):40–50
12. García-Martínez E, Gil GL, Benito AC, González Billalabeitia E, Conesa MAV, García TG et al. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16(6):1–17
13. Luen SJ, Salgado R, Dieci MV, Vingiani A, Curigliano G, Gould RE, et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019; 30(2):236–242
14. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019; 30(10):1541–1557
15. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med.* 2019;17:90
16. Loi S, Adams S, Schmid P, Cortés J, Cescon DW, Winer EP, Toppmeyer DL, Rugo HS, De Laurentiis M, Nanda R, Iwata H, Awada A, Tan A, Wang A, Aktan G, Karantza V, Salgado R. Relationship between tumor infiltrating lymphocyte (TIL) levels and response to pembrolizumab (pembro) in metastatic triple-negative breast cancer (mCMTN): results from KEYNOTE-086. *Ann Oncol.*
17. Peg V, López-García MÁ, Comerma L, Peiró G, García-Caballero T, López AC, Suárez-Gauthier A, Ruiz I, Rojo F. PD-L1 testing based on the SP142 antibody in metastatic triple-negative breast cancer: summary of an expert round-table discussion. *Future Oncol.* 2021;17:1209-1218.
18. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019;51:202-206
19. Obeid E, Ellerbrock A, Handorf E, Goldstein L, Gatalica Z, Arguello D, Swain SM, et al. Distribution of microsatellite instability, tumor mutational load, and PD-L1 status in molecularly profiled invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2018;78:PD6-03
20. Park IA, Hwang SH, Song IH, Heo SH, Kim YA, Bang WS, Park HS, Lee M, Gong G, Lee HJ. Expression of the MHC class II in triple-negative breast cancer is associated with tumor-infiltrating lymphocytes and interferon signaling. *PLoS One.* 2017;12:e0182786.

ROL DE INHIBIDORES PARP EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Dra. Karin Veliz Inga
Medicina Oncológica

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diferentes perfiles de expresión génica, el subtipo triple negativo representa el 15% de los cánceres de mama y se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y expresión de HER 2 (1). Lehman y col. describieron 6 subtipos de cáncer de mama triple negativo (2), pero a pesar de los avances en el conocimiento de la biología de esta enfermedad, estos no han contribuido en la selección de terapias ni mejora del pronóstico adverso, con riesgo de recurrencia de hasta 40% en los tres primeros años y con supervivencia menor a 12 meses en enfermedad avanzada (3). Hasta 11 – 36% de pacientes con cáncer de mama triple negativo, son portadoras de la mutación de BRCA 1/2 (4,5), mientras que aproximadamente el 70% de pacientes con cáncer de mama con mutación de BRCA 1/2 expresan el subtipo triple negativo (6).

Uno de los principales procesos de carcinogénesis es el daño del ADN, en cáncer de mama triple negativo interesan los siguientes mecanismos: ruptura de cadena simple (RCS) y ruptura de cadena doble (RCD); este último es el tipo más citotóxico. El mecanismo de reparación para RCS es la escisión de bases (REB), mientras que para RCD el mecanismo es la recombinación homóloga (RRH). Para una adecuada reparación del ADN se requiere que al menos uno de los mecanismos de reparación funcione adecuadamente; cuando ambos mecanismos fallan, se produce la apoptosis. Lo descrito es el concepto base de la letalidad sintética(7), que consiste en la interacción entre dos genes en la que la mutación de cualquiera de los genes por sí sola es

compatible con la viabilidad celular, mientras que la mutación simultánea de ambos genes causa la muerte. Por lo que en el caso de pérdida de la función de BRCA1/2, la cual es clave en la vía de reparación por recombinación homóloga de RCD, el mecanismo REB es fundamental para que no se produzca la letalidad sintética. En el mecanismo REB; juegan un rol fundamental una familia de enzimas denominadas poli adenosín difosfato (ADP) ribosa polimerasa (PARP), se han identificado dieciocho miembros, entre los cuales PARP-1 es el más importante, al detectar el daño del ADN y catalizar la llamada PARilación, que es la adición de una poli-ADP-ribosa (PAR) a las proteínas diana para reclutar factores de reparación de ADN monocatenario; una vez reparado el daño en el ADN, PARP se autoPARila, volviendo a un estado catalítico de inactivación. PARP también puede estar involucrado en la reparación de RCD al reclutar a las enzimas MRE11 y NS1 que son cruciales en las vías de recombinación homóloga al abrir la estructura de la cromatina para dar acceso a las proteínas de reparación(8). Cuando la horquilla de replicación se encuentra con una RCS, se produce una RCD, y al no ser eficiente la vía de reparación por recombinación homóloga debido a deficiencia de BRCA 1/2, se produce un alto grado de inestabilidad en estas células, llevándolas a la apoptosis.

Los inhibidores de PARP son los primeros fármacos clínicamente aprobados diseñados para explotar la letalidad sintética (7), in vitro su actividad es mil veces más potente en células con BRCAm (9), lo cual impulsó su evaluación en ensayos clínicos. Sus mecanismos de acción consisten en la unión competitiva a los dominios catalíticos de

PARP1 y PARP2 (9), evitando el reclutamiento de efectores de reparación de ADN monocatenario; pero el mecanismo más importante consiste en inhibir la PARilación (10), por la cual induce el secuestro de PARP en el sitio del daño del ADN, interrumpiendo la horquilla de replicación y por tanto, provocando daño de tipo RCD. La capacidad de captura de PARP es diferente entre los diferentes inhibidores, lo cual explica parcialmente la variedad en la actividad clínica y el perfil de seguridad (11).

En la actualidad, se han aprobado dos fármacos inhibidores de PARP para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico: Olaparib y Talazoparib en monoterapia, basados en los resultados de los estudios fase III, OlympiaD para Olaparib (12) y EMBRACA para Talozaparib (13). Además, se ha evaluado al PARPi Veliparib asociado a quimioterapia basada en platino en el estudio fase III BROCADE3 (14). En el escenario adyuvante se cuenta con los resultados del estudio Olympia para Olaparib (15).

Olaparib es el compuesto 47 de los análogos de piperazina, inhibidor de PAR-1, PARP-2 Y PARP-3. En 2010, el estudio fase II de Tuth et al, evaluó 54 mujeres con cáncer de mama y BRCA1/2m, hubo una tasa de respuesta objetiva de 41% en el grupo de Olaparib 400 mg dos veces al día, lo cual proporcionó una prueba positiva del concepto de inhibición PARPi en este tipo de pacientes (16). En 2017, el estudio fase III SOLO en cáncer de ovario, estableció la dosis de olaparib en 300 mg dos veces al día (17). Ese mismo año, el estudio fase III OlympiAD, comparó olaparib 300 mg dos veces al día con quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbina) en 302 pacientes con cáncer de mama BRCA 1/2m, el objetivo principal fue la sobrevida libre de progresión, la cual fue significativamente más larga en el grupo de olaparib (7 vs. 4.2 meses), con disminución del riesgo de progresión o muerte del 42%, una tasa de respuesta 42% mayor con olaparib (59,9% frente a 28,8%) y perfil de seguridad a favor de olaparib, siendo la anemia y náuseas los principales efectos adversos (12). El análisis final no detectó diferencias en la sobrevida global, sin embargo en el análisis de subgrupo detectó ventajas de

sobrevida en quienes no recibieron quimioterapia previa(18). El 2021, el estudio fase III Olympia evaluó la eficacia de olaparib adyuvante por un año en pacientes con cáncer de mama temprano portadoras de BRCA 1/2m que recibieron tratamiento local (tamaño tumoral ≥ 2 cm) o quimioterapia neoadyuvante (sin respuesta patológica completa), Olaparib disminuyó en 42% el riesgo de recurrencia invasiva y en 43% el riesgo de recurrencia a distancia (15); en marzo de 2022, se informó un beneficio significativo en sobrevida global en la sesión plenaria virtual de ESMO (cociente de riesgo de 0.68; p = 0.009).

Talazoparib, es un potente inhibidor de PARP, modelos preclínicos mostraron que su potencial de captura es 100 veces mayor que el de otras PARPi (19). En el ensayo fase 1, la dosis de 1 mg una vez al día, dio como resultado una tasa de respuesta del 50 % en pacientes con cáncer de mama avanzado y BRCA1/2m (20). En el estudio de fase 2, talazoparib tuvo una tasa de respuesta del 21 % entre las pacientes que habían respondido previamente a quimioterapia con platino y del 37 % entre las pacientes que habían recibido previamente tres o más regímenes citotóxicos sin exposición previa a agentes con platino para cáncer de mama avanzado (21). En 2018, el estudio fase III EMBRACA evaluó talazoparib monoterapia versus quimioterapia monodroga (capecitabina, eribulina, vinorebina y gemcitabina) en pacientes con cáncer de mama BRCA 1/2m, se obtuvo una SLP de 8,6 vs 5.6 meses y una tasa de respuesta de 62,6% vs 27.2% a favor de talazoparib (22).

Veliparib ha sido evaluado en el entorno neoadyuvante, el estudio BrightNess no encontró beneficio de añadir veliparib a quimioterapia. En el entorno metastásico, el estudio BROCADE3 no es claro al demostrar el beneficio de veliparib asociado a quimioterapia con carboplatino + taxano (14).

Los PARP han sido evaluados en diferentes escenarios y aún quedan muchas cuestiones por aclarar en los diferentes escenarios, su mejor forma de uso, monodroga o en asociación a inmunoterapia o quimioterapia. Los resultados adversos en cáncer de mama triple negativo soportan el desarrollo de investigaciones que permitan cambiar el

panorama de esta neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–52.

2. 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.

3. P Sharma. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21:1050–62.

4. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. 2015;33(4).

5. Sanford RA, Song J, Gutierrez-barrera AM, Woodson A, Litton JK, Bedrosian I, et al. High Incidence of Germline BRCA Mutation in Patients with ER low positive/PR low positive/HER-2 neu negative Tumors. *Cancer*. 2016;121(19):3422–7.

6. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-angulo AM, et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA -Positive and BRCA -Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):0–6.

7. Lord CJ, Ashworth A. PARP Inhibitors : The First Synthetic Lethal Targeted Therapy. *Science (80-)*. 2018;355(6330):1152–8.

8. Gourley C, Balmaña J, Ledermann JA, Serra V, Dent R. Moving From Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition to Targeting DNA Repair and DNA Damage Response in Cancer Therapy. *Journal Clin Oncol*. 2019;37:1–13.

9. Farmer H, McCabe N, Lord CJ. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*.

2005;239(1991):236–9.

10. Murai J, Huang SN, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, et al. Differential trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res*. 2012;72(21):5588–99.

11. McCabe N, Turner NC, Lord CJ, Kluzek K, Białkowska A, Swift S, et al. Deficiency in the Repair of DNA Damage by Homologous Recombination and Sensitivity to Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibition. *Cancer Res*. 2006;66(16):8109–15.

12. Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D. PD, Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung MD, Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D., Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte MD. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. 2017;377:523–33.

13. Jennifer K. Litton, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Johannes Ettl MD, Sara A. Hurvitz, M.D., Anthony Gonçalves, M.D., Ph.D., Kyung-Hun Lee, M.D., Ph.D., Louis Fehrenbacher, M.D., Rinat Yerushalmi, M.D., Lida A. Mina, M.D., Miguel Martin, M.D., Ph.D., Henri Roché, M.D., Ph.D., Young-Hyuck Im, M.D., Ph.D., Ruben G.W. Quek, Ph P. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–63.

14. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub J, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA -mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised , double-blind , placebo-controlled , phase 3 trial. *Lancet*. 2020;2045(20):1–14.

15. A.N.J. Tutt, J.E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli, P. Rastogi, R.D. Gelber, E. de Azambuja, A. Fielding, J. Balmaña, S.M. Domchek, K.A. Gelmon, S.J. Hollingsworth, L.A. Korde, B. Linderholm HB, E. Senkus, J.M. Suga, Z. Shao, A.W. Pippas, Z. Nowecki, T. Huzarski, P.A. Ganz, P.C. Lucas, N. Baker, S. Loibl, R. McConnell, M. Piccart, R. Schmutzler, G.G. Steger, J.P. Costantino, A. Arahmani, N. Wolmark, E. McFadden, V. Karantza, S.R. Lakhani, G. Yoth J. Adjuvant Olaparib for

Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:2394–405.

16. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9737):235–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610608926>

17. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(9):1274–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204517304692>

18. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results : Olaparib versus chemotherapy treatment of physician ' s choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(January):558–66.

19. Murai J, Huang SN, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Morris J, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther*. 2015;13(2):433–43.

20. Bono J De, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(6):620–9.

21. Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Fasching PA, et al. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Non Platinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1 / 2 Mutations (ABRAZO):2717–24.

22. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee K, GonçAlves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1 / 2 - mutated HER2-negative advanced breast cancer : final overall survival results from the EMBRACA trial. 2020;31(11).

ANTICUERPOS CONJUGADOS EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Dr. Eduardo Paz
Medicina Oncológica

Los conjugados anticuerpo fármaco (ADC), son una categoría de fármacos que se caracterizan por poseer un anticuerpo monoclonal, un enlazador o linker y una droga citotóxica. Los ADC se unen a un antígeno de membrana celular y luego de su internalización, liberan la droga citotóxica en el citoplasma de la célula neoplásica^{1,2}.

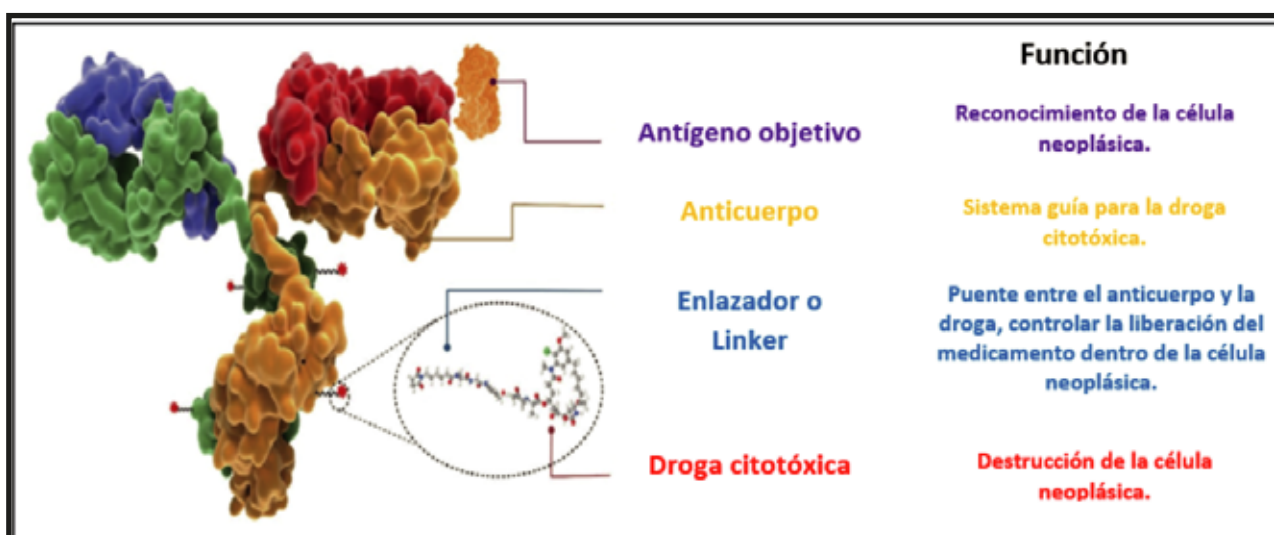


Fig. 1 Estructura y características de los anticuerpos conjugados².

ANTICUERPOS CONJUGADOS APROBADOS CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Sacituzumab govitecán es hasta el momento el único anticuerpo conjugado aprobado, se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado (hRS7 IgG1k) dirigido contra el antígeno de la superficie celular del trofoblasto 2 (TROP2) unido a un inhibidor de la topoisomerasa I (SN38)³, que es un metabolito del irinotecan, es importante resaltar que, debido a su enlazador de naturaleza hidrosoluble, es posible la liberación del medicamento citotóxico a nivel intracelular y en el microambiente tumoral⁴.

TROP2 es una glicoproteína que se presenta en la membrana celular que cumple un rol

importante en la proliferación, transformación, invasión y supervivencia de la célula neoplásica, diversos estudios han demostrado que su sobreexpresión es un biomarcador de mal pronóstico, se encuentra sobreexpresada en muchas neoplasias, como mama, vejiga, próstata, pulmón, ovario, cavidad oral entre otros; dentro de los cánceres de mama, se encuentra una mayor expresión de esta proteína en los subtipos triple negativo y luminal⁵.

La eficacia del sacituzumab govitecan en cáncer de mama triple negativo se encuentra basada en los resultados del estudio IMMU-132-05 (ASCENT)⁶, un estudio fase III, controlado, de etiqueta abierta, que evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de

sacituzumab govitecan vs. tratamiento de elección del médico (eribulina, capecitabina, vinorelbina o gemcitabina), en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado irreseccable o metastásico que sean refractarios o que hayan progresado al menos a 2 regímenes de quimioterapia estándar, uno de los cuales tenía que ser basado en taxanos, en este estudio se randomizaron 529 pacientes 1:1 a cada brazo, un total de 61 pacientes con metástasis fueron incluidos en el estudio (32 en grupo de SG y 29 en el comparador)⁷.

El análisis primario fue realizado en los pacientes sin metástasis cerebral, donde se observó beneficio en sobrevida libre de progresión a favor de sacituzumab govitecan, con una mediana de 5.6 meses vs. 1.7 meses (HR 0.41; IC 95% 0.32-0.52; $p < 0.0001$), para el objetivo secundario que fue sobrevida global (SG), se reportó una mediana de SG de 12.1 meses para sacituzumab govitecan vs. 6.7 meses de los pacientes tratados con quimioterapia (HR 0.48; IC 95%, 0.38-0.59; $p < 0.0001$).

En el análisis de todos los pacientes (con o sin metástasis cerebral), la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 4.8 meses (IC 95%, 4.1 - 5.8 meses) con sacituzumab govitecan y de 1.7 meses (IC 95%, 1.5 a 2.5 meses) para quimioterapia (HR 0.43; IC 95%, 0.35 - 0.54). La mediana de sobrevida global fue de 11.8 meses (CI 95%, 10.5 - 13.8 meses) para sacituzumab govitecan y de 6.9 meses (CI 95%, 5.9 - 7.7) para quimioterapia (HR 0.51; IC 95%, 0.41-0.62).

En el análisis de seguridad del estudio ASCENT, se reporta una mayor incidencia de eventos en el grupo de sacituzumab govitecan, siendo los más frecuentes, diarrea (65.1%), neutropenia (64%), náuseas (62.4%), fatiga (51.6%) alopecia (46.9%), anemia (39.5%), constipación (37.2%) y vómitos (33.3%). La neutropenia fue el evento adverso grado 3 o mayor, más frecuente. Aunque las toxicidades son mayores con el anticuerpo conjugado en comparación a la quimioterapia, son consideradas como manejables con la utilización de factor estimulante de colonias y modificaciones de dosis⁷.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Vankemmelbeke M and Durrant L. Third-generation antibody drug conjugates for cancer therapy--a balancing act. *Ther Deliv* 2016; 7: 141-144.
2. Fu, Z., Li, S., Han, S. et al. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 7, 93 (2022)
3. Shih LB, Xuan H, Aninipot R, Stein R, Goldenberg DM. In vitro and in vivo reactivity of an internalizing antibody, RS7, with human breast cancer. *Cancer Res.* 1995;55(suppl 23):5857s-5863s.
4. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop- 2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecán (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget.* 2015;6(26):22496-22512.
5. Shvartsur A and Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. *Genes Cancer* 2015; 6: 84-105.
6. Bardia A, Hurvitz SA, Rugo HS, et al. A plain language summary of the ASCENT study: sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer. *Future Oncol.* 2021;17(30):3911-3924.
7. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, Diab S, Cortés J, O'Shaughnessy J, Diéras V, Ferrario C, Schmid P, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, Olivo MS, Itri LM and Rugo HS; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-1541.



CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

HOT TOPICS

Visite nuestra web

www.spomedica.org

y encuentre más actualizaciones
en Oncología Médica



Agradecemos a:

