

EDITORIAL

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO PRECOZ

ADVANCES IN THE TREATMENT OF EARLY TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Miguel Martín¹

1. Catedrático de Medicina. Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) supone aproximadamente el 15-17% de todos los cánceres de mama y se da usualmente en mujeres más jóvenes que los otros cánceres de mama, siendo más frecuente en mujeres afroamericanas que caucásicas (1). El CMTN se define por la ausencia en sus células de receptores de estrógenos y progesterógenos y la inexistencia de amplificación del oncogén HER2.

Con una definición por ausencia de biomarcadores, es fácil entender que el CMTN sea una enfermedad miscelánea. El CMTN incluye tumores muy diferentes desde el punto de vista morfológico y con distinto índice de proliferación (carcinomas ductales infiltrantes, carcinomas metaplásicos, carcinomas medulares, carcinomas apocrinos, carcinomas adenoides quísticos y otros) (2). Lo mismo ocurre con su clasificación genómica (basada en la expresión de mRNA): los CMTN pueden ser cánceres basales (la gran mayoría), enriquecidos en HER2 e incluso luminales dentro de la clasificación de subtipos intrínsecos de Perou et al. (3) Otra clasificación genómica, de Lehmann y colaboradores, clasifica los tumores triple negativos en 4 subtipos (basal-like 1, basal-like 2, mesenquimal y LAR -rico en expresión de receptores de andrógenos (4).

No obstante, cerca del 75% de los CMTN corresponden a cáncer basales, de elevada fracción de crecimiento (Ki67 superior al 60) y alto grado histológico. Pese a ser una enfermedad generada en el epitelio mamario, el CMTN basal no se parece en absoluto desde el punto de vista genómico al resto de los tipos de cáncer de mama, siendo más similar genómicamente al carcinoma epidermoide de pulmón, o al cáncer seroso de ovario de alto grado (5).

El CMTN precoz tiene el peor pronóstico entre los diferentes tipos de cáncer de mama precoz, y tiene más tendencia que otros tipos de cáncer de mama a recaer en el pulmón y en el cerebro (1).

La ausencia de dianas potencialmente tratables con fármacos ha convertido a la quimioterapia en el tratamiento médico esencial del CMTN precoz, junto con los tratamientos locales (cirugía y radioterapia). Afortunadamente, debido a que la mayoría de los tumores son altamente prolifera-

tivos, el CMTN es muy sensible a la quimioterapia. Con la excepción de los estadios muy precoces, la recomendación actual de las guías internacionales es el uso de pautas de poliquimioterapia administradas antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante, QTNA). La razón para esta inversión de la usual secuencia terapéutica en cáncer de mama precoz (cirugía seguida de tratamiento médico sistémico) es triple. Por un lado, la mayoría de los CMTN precoces tienen una elevada fracción de crecimiento celular, por lo que cuanto antes se administre el tratamiento médico mayores serán las posibilidades de erradicar las potenciales micrometástasis. Además, la QTNA se comporta como un test in vivo de la actividad antitumoral de la quimioterapia administrada: cuando se evidencia en la cirugía una desaparición completa del tumor en mama y axila, lo que ocurre en el 40-50% de los casos, el pronóstico es excelente, mientras que si queda enfermedad residual hay un notable riesgo de recurrencia (6). Finalmente, el uso prequirúrgico de quimioterapia permite, en caso de enfermedad residual, tras ella, una segunda oportunidad terapéutica, con fármacos sin resistencia cruzada con los previamente administrados.

Tradicionalmente, los regímenes quimioterápicos utilizados en CMTN no se diferenciaban de los utilizados en otros tumores de mama (combinaciones de antraciclinas y taxanos). Ello resulta sorprendente si tenemos en cuenta las grandes diferencias genómicas entre los CMTN y los restantes subtipos de cáncer de mama. En todo caso, dichos regímenes eran capaces de producir respuestas completas patológicas en mama y axila en el 35-40% de las pacientes. Más recientemente, ha quedado demostrado que la adición de carboplatino a los regímenes tradicionales aumenta la tasa de respuestas completas patológicas (hasta 50-55%) y la supervivencia de las enfermas (7). Existe asimismo cierta polémica sobre el interés terapéutico de las antraciclinas (en términos de balance beneficio/riesgo) en el CMTN. De hecho, una combinación de docetaxel y carboplatino ha mostrado una actividad similar a la combinación de antraciclinas, taxanos y carboplatino (8). Con independencia del régimen elegido, las enfermas con tumores basales tienen una tasa de respuesta superior a los no basales (9). En enfermas con CMTN y enfermedad residual tras QTNA, la

Autor para la correspondencia

Miguel Martín

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

adición de capecitabina (un fármaco sin resistencia cruzada completa con antraciclinas y taxanos) reduce la tasa de recaídas (10), actuando como segunda oportunidad terapéutica de acuerdo con el concepto anteriormente expresado.

Un subgrupo de pacientes con CMTN (próximo al 15%) presenta mutaciones germinales en el gen BRCA-1 (y en ocasiones en el gen BRCA-2). Las pacientes con CMTN precoz de alto riesgo y mutaciones germinales en BRCA 1-2 se benefician de añadir al tratamiento estándar un año de terapia con el inhibidor oral de PARP-1 olaparib (11).

El avance más reciente en el campo del tratamiento médico del CMTN precoz viene de la mano de la inmunoterapia. El CMTN es el tumor de mama con mayor carga mutacional, que se relaciona con la presencia de neoantígenos capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria. Es asimismo el tumor de mama que presenta mayor infiltración por linfocitos (TILs, *tumor infiltrating lymphocytes*), siendo éstos un factor predictivo de respuesta al tratamiento (a mayor densidad de TILs, mayor porcentaje de respuestas patológicas). El tumor tiene, sin embargo, la habilidad de inhibir el sistema inmune de la paciente, por lo que se ha ensayado en estos tumores, la adición de fármacos que revierten esta inhibición, como el pembrolizumab, a la quimioterapia. El estudio Keynote 522 (12) comparó una quimioterapia con antraciclinas, taxanos y carboplatino con la misma quimioterapia más pembrolizumab administrados como terapia prequirúrgica del CMTN. La adición de pembrolizumab mejoró significativamente no solo la tasa de respuestas completas patológicas en la cirugía, sino también la supervivencia libre de eventos.

En síntesis, estamos asistiendo a grandes avances en el tratamiento del CMTN precoz, aunque aún queda camino por recorrer hasta lograr el objetivo final: la tasa de recaída cero.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic Features, Patterns of Recurrence, and Survival Among Women With Triple-Negative Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012; 118:5463-5472.
2. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database análisis. *Eur J Cancer*. 2018; 98:48-58.

3. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406:747-752.
4. Lehmann BD, Jovanovifá B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS ONE*. 2016; 11: e0157368.
5. Prat, A., Adamo, B., Fan C, et al. Genomic analyses across six cancer types identify basal-like breast cancer as a unique molecular entity. *Scientific Reports*. 2013; 3: 3544.
6. 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; 384:164-172.
7. Pathak N, Sharma A, Elavarasi E 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. *The Breast*. 2022; 64: 7-18.
8. Sharma P, Kimler B, O'Dea A et al. Randomized Phase II Trial of Anthracycline-free and Anthracycline-containing Neoadjuvant Carboplatin Chemotherapy Regimens in Stage I-III Triple-negative Breast Cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res*. 2021; 27:975-982.
9. Echavarria I, López-Tarruella S, Picornell A, et al. Pathological Response in a Triple-Negative Breast Cancer Cohort Treated with Neoadjuvant Carboplatin and Docetaxel According to Lehmann's Refined Classification. *Clin Cancer Res*. 2021; 27:975-982.
10. Masuda N, Lee S, Ohtani S et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376:2147-2159.
11. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022; 33: 1250-1268.
12. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 386:556-567.

Si desea citar nuestro artículo:

Martín M. Avances en el tratamiento del cancer de mama triple negativo precoz. *An RANM*. 2023;140(03): 231-232. DOI: 10.32440/ar.2023.140.03.ed01