

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO. AVANCES EN EL CONOCIMIENTO BIOLÓGICO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO

Palabras clave: cáncer de mama, triple negativo, diagnóstico histopatológico, inmunohistoquímica, anticuerpos conjugados, Respuesta Patológica Completa, neoplasias.
Key words: cancer, triple-negative, histopathological diagnosis, immunohistochemistry, antibody drug conjugates, Complete Pathological Response, neoplasms.

Resumen: El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer que afecta entre el 10% y 15% de todos los casos de cáncer de mama. Se llama “triple negativo” porque no tiene receptores para estrógeno (ER) progesterona (PR) ni HER2 en sus células como en otros tipos de cáncer de mama. Suele presentarse con más frecuencia en mujeres jóvenes, y aquellas con antecedentes familiares de cáncer.

Tiene una importante variabilidad en su comportamiento. En algunos casos tiene un curso indolente pero en general son más agresivos que otros tipos de cáncer de mama y tiene mayor probabilidad de crecimiento rápido y diseminación. Eso ha motivado subclasificarlo en distintos subtipos. Aunque el cáncer de mama triple negativo es considerado popularmente como desafiante o atemorizante, existen cada vez más avances médicos en su tratamiento, diagnóstico y mejoras en su pronóstico. De todas formas la detección temprana sigue siendo crucial para mejorar las opciones de tratamiento, racionalizar recursos y mejorar los resultados. El tratamiento es personalizado y depende del tamaño y tipo del tumor, si se ha diseminado o no y de las características individuales del paciente. Requiere un enfoque multidisciplinario donde participa oncología, mastología, radioterapia, especialistas en imágenes, anatomía patológica, genetistas, enfermería, cardiooncología, psicooncología entre otras disciplinas.

■ Jorge Carlos Nadal^{1*}

¹ Oncólogo Clínico. Instituto Alexander Fleming.
Centro Mamario Instituto Alexander Fleming.
Buenos aires, Argentina

* E-mail: jorgecnadal@gmail.com

Triple-negative breast cancer. Advances in biological, clinical, and therapeutic knowledge

Abstract: Triple-negative breast cancer is a subtype of cancer that accounts for between 10% and 15% of all breast cancer cases. It is called “triple-negative” because its cells lack receptors for estrogen (ER), progesterone (PR), and HER2, unlike other types of breast cancer. It tends to occur more frequently in young women and in those with a family history of cancer. Its behavior varies significantly. In some cases, it has an indolent course, but in general, it is more aggressive than other types of breast cancer and is more likely to grow rapidly and spread. This has led to its subclassification into different subtypes. Although triple-negative breast cancer is commonly viewed as challenging or frightening, there are increasing medical advances in its treatment and diagnosis, as well as improvements in its prognosis. Nevertheless, early detection remains crucial for improving treatment options, optimizing resource use, and enhancing outcomes. Treatment is personalized and depends on the size and type of the tumor, whether or not it has spread, and the patient’s individual characteristics. It requires a multidisciplinary approach involving oncology, breast surgery, radiation therapy, imaging specialists, pathologists, geneticists, nursing, cardio-oncology, and psycho-oncology, among other disciplines.

■ 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de muerte por cáncer en la población femenina. En países desarrollados 1 de cada 8 a 12 mujeres tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida. En 2022, se diagnosticaron 2,3 millones de ca-

sos de cáncer de mama en mujeres en todo el mundo y se registraron 670.000 muertes por esta enfermedad a nivel global. En Argentina cada año se diagnostican aproximadamente 22.000 nuevos casos de cáncer de mama en mujeres y se producen 5.750 muertes por esta enfermedad.

La tasa ajustada de mortalidad fue de 15,8 defunciones por cada 100.000 mujeres, mostrando una disminución constante del 1% anual en las últimas dos décadas.

Se la considera como un grupo de enfermedades que se originan en la mama pero con distintos comportamientos biológicos y clínicos.

El descubrimiento de los receptores hormonales en la década del 60 con su relación con la hormonoterapia, posteriormente los factores de crecimiento epidérmico y el rol pronóstico y terapéutico del receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (Her2), mostraron que había distintas enfermedades llamadas cáncer de mama. Y en los primeros años del siglo 21 la clasificación molecular surgida del estudio de más de 3700 genes tumorales puso en evidencia cuatro principales subtipos de cáncer de mama con correlato pronóstico y terapéutico. Los llamados tumores luminales A y B que se vinculan con los receptores hormonales, los tumores Her2, y un 4° grupo, los basales que remedan a las células basales más inmaduras del epitelio ductal mamario. En esta variedad la mayoría no expresa receptores hormonales y Her2. En poco tiempo los estudios de inmunohistoquímica de uso corriente identifican a los tumores triple negativos. Dentro de su marcada heterogeneidad, el cáncer de mama Triple Negativo (CMTN) constituye un desafío clínico mayor. Se define fenotípicamente mediante inmunohistoquímica (IHQ) por la falta de expresión significativa de receptores de estrógeno (RE < 1%) y receptores de progesterona (RP < 1%), y a la ausencia de sobreexpresión de la proteína HER2.

A diferencia de los subtipos luminales o HER2-positivos, el CMTN no se beneficia de las terapias endocrinas dirigidas (como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasas) ni de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra HER2 (como el trastuzumab). Esta carencia de terapias dirigidas obligó históricamente al uso exclusivo de regímenes de quimioterapia citotóxica, confiriéndole de manera sistemática un curso clínico más agresivo, una mayor tasa de recurrencia a distancia y una supervivencia global significativamente menor. El CMTN constituye el 12% de

los tumores de mama pero genera el 25% de las muertes relacionadas a cáncer de mama

1.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El CMTN representa entre el 10% y el 15% de todos los diagnósticos de cáncer de mama. Presenta una distribución demográfica particular, observándose una mayor incidencia en:

- **Mujeres jóvenes:** Con frecuencia se diagnostica en pacientes menores de 40 o 50 años, a diferencia de los tumores hormono-dependientes, cuya incidencia es mayor en la menopausia.
- **Ascendencia étnica:** Existe una prevalencia mayor en mujeres de raza negra (afroamericanas y de origen africano) y, en menor medida, en poblaciones hispanas, en comparación con las mujeres caucásicas.
- **Predisposición genética:** Existe una correlación inequívoca entre el CMTN y las mutaciones germinales en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama, particularmente **BRCA1**. Aproximadamente el 70% de los tumores de mama que se desarrollan en portadoras de mutaciones en **BRCA1** exhiben un fenotipo triple negativo. Estos tumores comparten características de inestabilidad genómica debido a la deficiencia en los mecanismos de reparación del ADN por recombinación homóloga (HRD, en inglés).

El patrón de recurrencia del CMTN también es diferente. Mientras que los tumores luminales presentan un riesgo de recaída constante y prolongado a lo largo de décadas, el CMTN muestra un pico de recurrencia entre el segundo y el

quinto año posterior al diagnóstico inicial. Si la paciente no presenta recaída durante este periodo crítico de cinco años, el riesgo de recurrencia posterior cae drásticamente. Asimismo, el patrón metastásico del CMTN es predominantemente visceral, con una alta afinidad por el parénquima pulmonar, el hígado y el sistema nervioso central (metástasis cerebrales), mientras que la afectación ósea típica de los tumores hormono-dependientes es mucho menor.

1.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS

Heterogeneidad Molecular:

Aunque la práctica clínica define al CMTN por lo que no tiene (receptores hormonales y Her2), la biología molecular ha demostrado que este subtipo no es una entidad única, sino un conglomerado de enfermedades molecularmente distintas. El esfuerzo de caracterización genómica fue liderado por la Universidad de Vanderbilt (Lehmann et al, 2011 y 2016), quienes mediante la secuenciación del perfil de expresión génica identificaron originalmente seis subtipos moleculares bien diferenciados, refinados posteriormente por otros investigadores a cuatro subtipos principales debido a la influencia del microambiente tumoral:

1. **Basal-like 1 (BL1) y Basal-like 2 (BL2):** Representan el grueso de los CMTN. Se caracterizan por una alta tasa de proliferación celular, una regulación positiva de los genes del ciclo celular (como la vía de Ki-67 y MYC) y deficiencias críticas en las vías de reparación del daño al ADN. El subtipo BL2, específicamente, muestra un enriquecimiento en factores de crecimiento y vías metabólicas activas.
2. **Inmunomodulador (IM):** Este subtipo está densamente infiltrado por células del sistema

inmunitario. Presenta una fuerte regulación positiva de genes vinculados a la señalización de linfocitos T y células B. Es el subtipo con mayor expresión de biomarcadores de respuesta inmune, como el ligando 1 de muerte programada (**PD-L1**), y el que mejor responde a las estrategias contemporáneas de inmunoterapia.

3. Mesenquimal (M): Caracterizado por la activación de vías de transición epitelio-mesénquima (EMT), diferenciación de tipo mioepitelial y componentes de la matriz extracelular. Clínicamente se asocia con una alta capacidad invasiva, resistencia intrínseca a la quimioterapia convencional y activación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR.

4. Receptor de Andrógenos Luminal (LAR): Es el subtipo más atípico dentro del CMTN. A pesar de carecer de RE y RP, estos tumores dependen fuertemente de la señalización mediada por el receptor de andrógenos (AR). Genómicamente se asemejan más a los cánceres luminales, suelen diagnosticarse en pacientes de mayor edad, tienen un crecimiento más lento, menor respuesta a la quimioterapia clásica, pero las terapias antiandrogénicas (como la enzalutamida y otros agentes) no tienen la eficacia conseguida por los agentes que actúan sobre los receptores estrogénicos en los tumores hormonodependientes.

■ 2. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

2.1 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y BIOMARCADORES

A nivel microscópico, más del 90% de los CMTN corresponden histoló-

gicamente a *Carcinomas de Tipo No Especial* [NST]). (antiguamente **Carcinomas Ductales Infiltrantes**). Sin embargo, este subtipo puede presentar algunas variantes histológicas especiales que el patólogo debe identificar:

- **Carcinoma Metaplásico:** Una variante poco frecuente caracterizada por la transdiferenciación del epitelio neoplásico hacia elementos escamosos, fusocelulares, condroides u óseos. Suelen ser tumores voluminosos, quimiorresistentes y de pronóstico muy adverso.
- **Carcinoma Medular / Con Características Medulares:** Histología caracterizada por sábanas de células sincitiales anaplásicas con bordes empujantes y un denso infiltrado linfoplasmocitario estromal. Paradójicamente, a pesar de su alto grado nuclear, se asocia con un pronóstico favorable debido a su intensa actividad inmune local.
- **Carcinoma Adenoide Quístico:** Una variante sumamente rara en la mama, histológicamente similar a las neoplasias de glándulas salivales. Es triple negativo por definición, pero de crecimiento indolente y bajo potencial metastásico.
- **Carcinoma lobulillar pleomorfo** una variante poco frecuente y más agresiva del carcinoma lobulillar de mama
- **Carcinoma apocrino** se asemeja a las células de las glándulas sudoríparas apocrinas

Clínicamente, el CMTN típico se presenta mayoritariamente con un **alto grado histológico y nuclear (Grado 3 de Nottingham)**, caracterizado por un índice mitótico elevado, áreas extensas de necrosis,

bordes tumorales circunscritos o empujantes (en lugar de infiltrantes radiales), y una escasa o nula formación de túbulos glandulares.

La confirmación del fenotipo triple negativo se rige estrictamente por las pautas de consenso internacional de la *American Society of Clinical Oncology* y el *College of American Pathologists* (ASCO/CAP):

Receptores Hormonales (RE / RP)

Se considera un resultado **negativo** cuando menos del 1% de los núcleos de las células tumorales invasivas muestran inmunorreactividad. Es clínicamente relevante monitorizar los casos denominados “bajo positivo” (expresión entre 1% y 10%), ya que genómicamente se comportan de manera idéntica a los tumores triple negativos pero tienen un beneficio marginal con terapia endocrina.

Estado de HER2

La evaluación se realiza inicialmente mediante IHQ analizando la intensidad y el patrón de la tinción de la membrana celular.

Score 0 o 1+: Se clasifican directamente como HER2-negativos. Sin embargo, el patólogo debe diferenciar con precisión el Score 0 (ausencia total de tinción) del Score 1+ (tinción de membrana incompleta, tenue y apenas perceptible en más del 10% de las células tumorales). Este último grupo se clasifica actualmente como **HER2-low**, abriendo la ventana terapéutica para el uso de algunos anticuerpos conjugados con fármacos en etapas avanzadas.

Score 2+ (Indeterminado o dudoso): Exige la realización de una técnica de hibridación *in situ* (FISH o CISH) que puede definir la negatividad o positividad del her2. En caso de amplificación del gen de her2 se considera un her2 positivo

Score 3+ por inmunohistoquímica el verdadero her2 positivo y objeto de terapias dirigidas antiher2 (no es un triple negativo)

OTRAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y MOLECULARES DE ESPECIAL INTERÉS

Expresión de PD-L1 (Ligando 1 de Muerte Programada)

La determinación de PD-L1 guía el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (Inmunoterapia) en el Escenario Metastásico. Se utilizan dos técnicas de determinación: - la Puntuación Positiva Combinada (CPS), evaluada mediante el ensayo inmunohistoquímico con el anticuerpo 22C3. El CPS calcula la proporción de células reactivas a PD-L1 (incluyendo células tumorales, linfocitos y macrófagos) en relación con el número total de células tumorales viables, multiplicado por 100.

- SP142 enfocado en el porcentaje de área tumoral ocupada por células inmunes.

Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TILs)

Valor Pronóstico: Cada incremento lineal del 10% en los TILs estromales se asocia de forma independiente con una reducción de aproximadamente el 15-20% en el riesgo de recurrencia y muerte. Los tumores clasificados como "CMTN Inmunogénicos o Predominantes en TILs" (entre 50-60%) presentan tasas de supervivencia excelentes **Valor Predictivo:** Un nivel elevado de TILs basales predice de forma robusta una mayor probabilidad de alcanzar Respuesta Patológica Completa (pCR), definida como la ausencia de tumor de características invasivas tanto en la mama como en los ganglios linfáticos axilares resecados en la pieza quirúrgica, tras esquemas

de neoadyuvancia citotóxica clásica y regímenes con inmunoterapia.

Mutaciones Germinales en BRCA1 y BRCA2

La pérdida funcional homocigótica de BRCA anula la vía de reparación de roturas de doble cadena del ADN por recombinación homóloga (HRD), induciendo una alta inestabilidad genómica.

Toda paciente con CMTN menor de 60 años, o con cualquier edad si existen antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario, páncreas o próstata. Esta evaluación se realiza en muestras de sangre periférica o saliva.

Importancia clínica: Util en la implementación de maniobras de prevención (cáncer de ovario), estudios más sofisticados para detección precoz (ej Resonancias) o cirugías reductoras de riesgo de mama. También son biomarcadores predictivos de sensibilidad para el uso de Inhibidores de PARP Olaparib o Talazoparib Además, predice una quimiosensibilidad aumentada a los agentes alquilantes basados en platino (carboplatino).

■ 3. TRATAMIENTO ACTUAL

La terapéutica del CMTN ha experimentado grandes avances en la última década.

- **Cirugía:** La cirugía es parte del tratamiento para remover el tumor y los ganglios regionales afectados, erradicar enfermedad residual luego de la Neoadyuvancia y en casos seleccionados para eliminar o paliar focos de enfermedad metastásica
- **Radioterapia:** La radioterapia clásicamente es utilizada en forma postoperatoria para eliminar

células cancerígenas restantes en el área de mayor riesgo de recurrencia mejorando el control local y la supervivencia global y en lesiones a distancia para su control. Recientemente han surgido nuevas técnicas que permiten no solo mejorar la calidad del control sino que además ampliar el espectro de lesiones a tratar

- **Quimioterapia:** Es uno de los principales pilares de tratamiento. Puede utilizarse en distintas etapas de la enfermedad. Uno de los avances más recientes es su uso antes de la cirugía en combinación con o sin inmunoterapia para lograr remisión de la enfermedad y luego confirmar esa respuesta con cirugía (Neoadyuvancia)
- **Inmunoterapia:** Agentes que ayudan al sistema inmunológico a reconocer y atacar las células tumorales y han demostrado mejorar la supervivencia cuando se combinan con quimioterapia. Hace muy poco tiempo se han introducido en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo operable previos a la cirugía asociados a quimioterapia con resultados muy satisfactorios.
- **Anticuerpos conjugados con drogas antitumorales (ADCs):** Son anticuerpos que llevan la quimioterapia directamente a las células tumorales, produciendo un efecto más importante en las mismas y reduciendo el daño a células sanas.
- **Terapias dirigidas:** Inhibidores de PARP como **olaparib** y **talazoparib** se usan en pacientes con mutaciones genéticas (como BRCA1/2 y PALB2). Estas terapias bloquean mecanismos de reparación de las células tumorales.

3.1 ENFERMEDAD TEMPRANA (ESTADIOS I-III): EL ÉXITO DE LA NEOADYUVANCIA

Para tumores mayores a 2 cm o con afectación ganglionar documentada el estándar actual es el tratamiento **neoadyuvante** (quimioterapia sistémica administrada antes de la cirugía). El objetivo principal de este abordaje es alcanzar una **Respuesta Patológica Completa (pCR)**. La pCR es un subrogante directo de la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en CMTN.

El esquema terapéutico contemporáneo de referencia internacional está dictado por el estudio clínico **KEYNOTE-522**: (ver esquema al pie de página).

La adición de **Pembrolizumab** (un anticuerpo monoclonal anti-PD-1) al régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, taxanos y **carboplatino** elevó la tasa de pCR del 51.2% al 64.8%, disminuyendo significativamente el riesgo de progresión o muerte. El beneficio se observó en tumores PDL1 positivos y negativos. Por ese motivo no se necesita su determinación.

En el escenario post-quirúrgico (adyuvancia), si la paciente presenta enfermedad residual (no logró pCR), el estudio **CREATE-X** demostró que

la adición de 6 a 8 ciclos de **Capecitabina** (una fluoropirimidina oral) reduce el riesgo de recurrencia. Asimismo, si la paciente es portadora de una mutación germinal en BRCA1/2, el estudio **Olympia** validó el uso de **Olaparib** (un inhibidor de PARP) durante un año, mejorando sustancialmente la supervivencia global.

3.2 ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

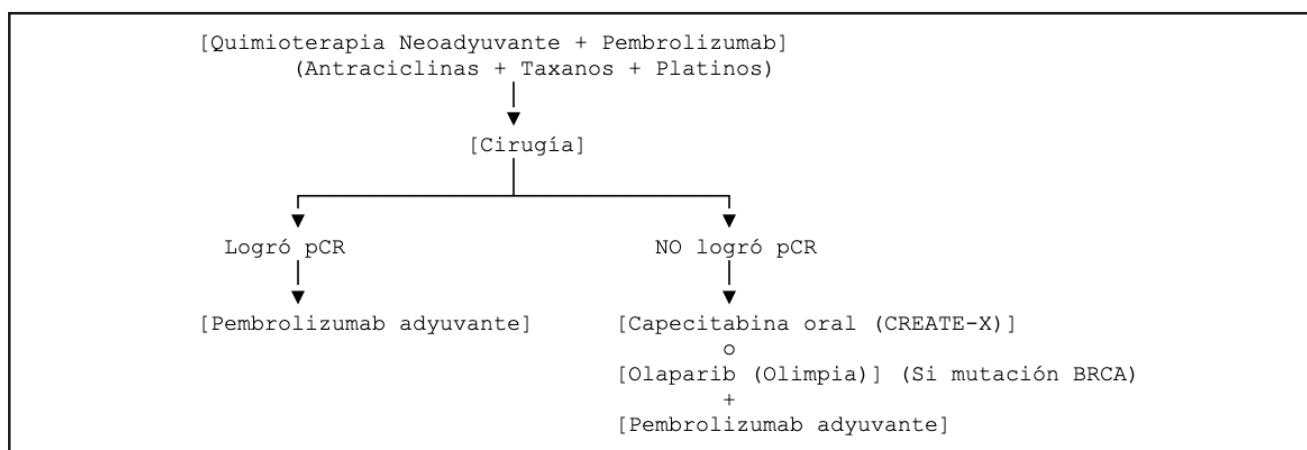
Aunque el cáncer de mama triple negativo es considerado popularmente como desafiante o atemorizante, existen cada vez más avances médicos en su tratamiento, diagnóstico y mejoras en su pronóstico. En el escenario paliativo de primera línea, el tratamiento se estratifica rigurosamente según el estado de PD-L1 y mutaciones genéticas

Hasta la aparición de nuevas estrategias, la supervivencia global (OS) media apenas superaba los 12 a 15 meses bajo el uso exclusivo de regímenes de quimioterapia citotóxica secuencial en monoterapia (taxanos, con o sin el agregado de bevacizumab disponible en nuestro país, luego antraciclinas, platinos, capecitabina o eribulina otros). Este sombrío panorama estaba condicionado por la ausencia de blancos te-

rapéuticos clásicos y la rápida aparición de resistencia a drogas. Sin embargo, el paradigma terapéutico actual ha pasado del enfoque empírico y "talla única" a un abordaje **biomarcador-dirigido** desde la primera línea. El algoritmo actual exige el conocimiento de tres factores críticos en el tejido tumoral o en la línea germinal: el estado de expresión del ligando 1 de muerte programada (**PD-L1**), la presencia de mutaciones germinales en **BRCA1/2** y, más recientemente, la determinación del estado de **HER2-low** (baja expresión de HER2).

3.2.1 INMUNOTERAPIA EN ENFERMEDAD AVANZADA

La evasión inmunitaria mediada por el eje PD-1/PD-L1 juega un papel crítico en la progresión del CMTNm. El estudio clínico de fase III **KEYNOTE-355** consolidó la adición de **pembrolizumab** a la quimioterapia de primera línea, pero en la enfermedad metastásica, el beneficio está estrictamente supeditado a la magnitud de la expresión de PD-L1. El estudio evaluó a pacientes con CMTNm no tratado previamente (permitiendo un intervalo libre de enfermedad mayor a 6 meses desde la terapia neoadyuvante/adyuvante). Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir pembrolizumab cada



3 semanas) o placebo combinados con una quimioterapia a elección del investigador (Paclitaxel, Nab-paclitaxel o la combinación de Gemcitabina más Carboplatino). **Resultados de Eficacia (Subgrupo CPS $\geq$ 10):** En las pacientes cuyos tumores presentaban un CPS $\geq$ 10 (aproximadamente el 38% de la cohorte), la adición de pembrolizumab demostró una prolongación estadísticamente significativa y clínicamente muy relevante de la Supervivencia Global (OS) mediana, alcanzando **23.0 meses** frente a **16.1 meses** en el brazo de quimioterapia y placebo con significancia estadística. El estudio no demostró un beneficio en la supervivencia global en el subgrupo con CPS <10 ni en la población general por intención de tratar (ITT). Por tanto, la aprobación regulatoria global de pembrolizumab en CMTN metastásico se limita estrictamente a pacientes con CPS $\geq$ 10.

3.2.2 INHIBIDORES DE PARP

Para el 10-15% de las pacientes con CMTNm que albergan una mutación germinal patogénica en *BRCA1* o *BRCA2*, la inhibición de la enzima PARP representa la terapia dirigida de elección en primera o segunda línea, superando los resultados de la quimioterapia convencional. Dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados transformaron la práctica clínica en este nicho molecular:

Estudio OlympiAD (Olaparib): Comparó **olaparib** oral en monoterapia frente a la quimioterapia elegida por el médico (capecitabina, eribulina o vinorelbina) en pacientes con mutación germinal de BRCA y cáncer de mama metastásico HER2-negativo. En la población general, olaparib prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión (PFS) mediana a 7.0 meses frente a 4.2 meses. Un análisis post-hoc demostró que el beneficio en la supervivencia global fue particular-

mente pronunciado cuando olaparib se utilizó en la primera línea de tratamiento metastásico, logrando una ganancia de casi 8 meses en comparación con la quimioterapia.

Estudio EMBRACA (Talzoparib): Evaluó a una población similar utilizando **talzoparib** un inhibidor de PARP via oral con una potencia de "atrapamiento" del complejo PARP-ADN sustancialmente mayor. Talzoparib demostró una superioridad frente a la quimioterapia, prolongando la PFS mediana a **8.6 meses** versus **5.6 meses**, además de ofrecer una mejora drástica en las tasas de respuesta objetiva (62.6% vs. 27.2%) y en los índices de calidad de vida informados por las pacientes.

Ambos fármacos desplazan a la quimioterapia citotóxica en este subgrupo con mutación genética debido a su perfil de eficacia superior y a una toxicidad no hematológica menor, permitiendo posponer el uso de regímenes intravenosos

3.2.3 ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS (ADCs)

La mayor revolución en las líneas subsecuentes (segunda línea en adelante) es la introducción de **Sacituzumab Govitecan**. Este fármaco es un ADC dirigido contra el antígeno de superficie celular de trofoblasto 2 (**Trop-2**), una proteína sobreexpresada en más del 85% de los CMTN. El anticuerpo está acoplado químicamente mediante un enlazador escindible a un citotóxico (SN-38, el metabolito activo del irinotecán). En el estudio de fase III **ASCENT**, Sacituzumab Govitecan demostró una prolongación sin precedentes de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la quimioterapia elegida por el médico, transformando el manejo de la enfermedad quimiorresistente.

Trastuzumab deruxtecan (TDXD)

El estudio Destiny Breast 04 para pacientes con tumores Her2 low mostro beneficios significativos en segunda línea o más. Aunque el grueso del estudio incluyó pacientes con receptores hormonales positivos, el análisis del subgrupo de CMTN metastásico demostró que T-DxD prolongó sustancialmente la PFS mediana a **8.5 meses** frente a **2.9 meses** en el brazo de quimioterapia a elección del médico. La supervivencia global también se incrementó significativamente, alcanzando **18.2 meses** versus **8.3 meses**. Sin embargo la experiencia es escasa porque fueron estudiados solo 58 pacientes con CMTN en ese estudio.

Se encuentran en desarrollo clínico avanzado otros ADCs con resultados positivos:

Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd): dirigido también contra Trop-2 pero acoplado a la carga útil deruxtecan (DXd). Ha demostrado una actividad clínica antitumoral robusta en los estudios de la serie TROPION, ofreciendo un perfil de toxicidad diferente al de sacituzumab govitecan, caracterizado por una menor tasa de neutropenia y diarrea, pero con una mayor incidencia de estomatitis y toxicidad ocular superficial. Aun no disponible en nuestro país.

Patritumab Deruxtecan dirigido al receptor Her3 con resultados aún preliminares pero positivos.

ADCs Biespecíficos: Moléculas diseñadas para unirse de forma simultánea a dos antígenos de superficie celular diferentes (por ejemplo, co-dirigidos contra Trop-2 y HER3, o HER2 y VEGF), buscando optimizar la especificidad de la internalización celular y mitigar la resistencia por regulación a la baja de un solo receptor estromal.

Combinaciones de Inmunoterapia y ADCs:

Ensayos clínicos evalúan la adición de inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-PD-1/anti-PD-L1) de forma concomitante con sacituzumab govitecan o Dato-DxD en primeras líneas metastásicas. El fundamento biológico es que la destrucción celular masiva e inmunogénica inducida por el potente *bystander effect* de los ADCs libera una gran cantidad de neoantígenos tumorales al microambiente, transformando tumores inmunológicamente “fríos” en “calientes” y potenciando de forma sinérgica la eficacia de la inmunoterapia.

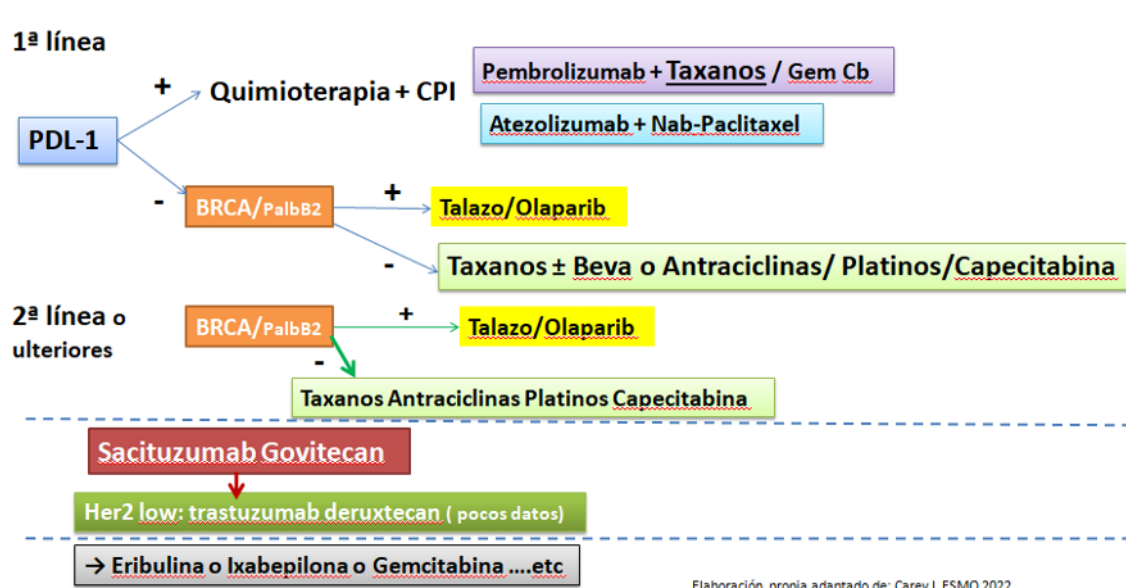
El estudio ASCENT-04 demostró una mejora significativa y clínicamente relevante en la supervivencia libre de progresión (SLP) con SG + pembrolizumab frente a quimioterapia + pembrolizumab en participantes con cáncer de mama triple negativo avanzado PD-L1 positivo no tratado previamente.

Otros ADCs están siendo evaluados en combinación con agentes anti PDL-1

■ 4 CONCLUSIONES

- 1. Redefinición Biológica:** El cáncer de mama triple negativo ya no puede ser considerado un diagnóstico único ni una entidad puramente de exclusión. Su definición clínica (ausencia de RE, RP y sobreexpresión/amplificación de HER2) engloba un espectro molecularmente heterogéneo de neoplasias con dependencias transcripcionales marcadamente distintas, perfectamente tipificadas en los subtipos Basal-like 1, Basal-like 2, Mesenquimal y Receptor de Andrógenos Luminal (LAR) de la clasificación de Lehmann.
- 2. Cambio de Paradigma en Enfermedad Temprana:** El estándar de oro para el CMTN en estadios I-III de alto riesgo es la neoadyuvancia intensiva basada en el protocolo **KEYNOTE-522**. La adición de pembrolizumab a una columna vertebral de quimioterapia que incluya taxanos, antraciclinas y la incorporación mandatoria de **platinos (carboplatino)** maximiza la obtención de Respuesta Patológica Completa (pCR), el subrogado pronóstico más robusto de supervivencia a largo plazo.
- 3. Estratificación Postquirúrgica y Rescate:** La presencia de enfermedad residual tras la cirugía quirúrgica define un escenario de alto riesgo que exige una intervención post-neoadyuvante dirigida. El algoritmo actual recomienda el uso de **Capecitabina** adyuvante (CREATE-X) para pacientes sin mutación de BRCA y **Olaparib** (OlympiA) durante un año en presencia de mutaciones germinales en *BRCA1/2*.
- 4. Mejoras en el Escenario Metastásico:** La primera línea del CMTNm está estrictamente supeditada al perfil de biomarcadores, requiriendo el uso de Pembrolizumab combinada con quimioterapia sólo si la expresión de PD-L1 alcanza un CPS > 10, o inhibidores de PARP (Olaparib/Talazoparib) en presencia de mutación germinal de BRCA.

Algoritmo actual de tratamiento



Elaboración propia adaptado de: Carey L ESMO 2022

5. El Inicio de la era de los ADCs:

Los anticuerpos conjugados han transformado las líneas subsiguientes de la enfermedad avanzada. **Sacituzumab Govitecan**, se ha establecido como el estándar de segunda línea gracias a su mecanismo dirigido contra Trop-2. Y se vienen para primera línea. Y combinados con inmunoterapia si hay expresión suficiente de PDL-1 Asimismo, la validación del concepto **HER2-low** mediante el estudio DESTINY-Breast04 permite que un subgrupo de pacientes con CMTN se beneficie de la terapia con **Trastuzumab Deruxtecan**, mejorando la supervivencia global de una enfermedad históricamente grave.

■ BIBLIOGRAFIA

- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-1366.
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529-1541. (Estudio ASCENT).
- Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, et al. Sacituzumab govitecan surpasses physicians' choice outcomes in second-line metastatic triple-negative breast cancer: Analysis of the phase 3 ASCENT trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):1005.
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Tolaney SM, Im SA, Gelmon KA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-1828.
- Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217-226.
- Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Bielefeld M, Köhne CH, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):40-50.
- Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Boylston M, Shukla J, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline BRCA1/2-mutated early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250-1268.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-2767.
- Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Subtypes as an Essential Step in Clinical Trial Design. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157368.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763. (Estudio EMBRACA).
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):494-504.
- Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Im SA, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159. (Estudio CREATE-X).
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. (Estudio DESTINY-Breast04).
- Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533. (Estudio OlympiAD).
- Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, Kümmel S, Bergh J, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556-567.
- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-

- Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-821. (Estudio KEYNOTE-522).
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-every-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(1):13-21.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-2405. (Estudio OlympiA).
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focus Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122.