

Cáncer de mama triple negativo: segunda y sucesivas líneas de tratamiento

Fernando Henao Carrasco¹, Sara Leal Sánchez²

¹Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

Palabras clave:

Cáncer de mama metastásico. Triple negativo. Anticuerpos conjugados. Sacituzumab govitecán. Quimioterapia.

Resumen

El cáncer de mama metastásico triple negativo constituye en la actualidad un reto en la consulta de oncología de cáncer de mama. Tradicionalmente la quimioterapia en monoterapia de manera secuencial ha sido el tratamiento estándar en segunda y sucesivas líneas. En la actualidad estamos asistiendo a una revolución terapéutica con la aparición de nuevas terapias, como la inmunoterapia o los anticuerpos conjugados, así como combinaciones de ambos, que están consiguiendo incrementos en supervivencia en una enfermedad que, por desgracia, sigue siendo de mal pronóstico desde el momento del diagnóstico. La aparición de nuevos fármacos diana y de nuevas vías de alteración molecular suponen la introducción de nuevos estándares de tratamiento en líneas avanzadas de la enfermedad. En los próximos años muy probablemente asistiremos a una ampliación en las posibilidades de tratamiento y a un cambio en la secuencia óptima de tratamiento gracias a la aparición de estos nuevos fármacos.

Keywords:

Metastatic breast cancer. Triple-negative. Antibody-drug conjugates. Sacituzumab govitecan. Chemotherapy.

Abstract

Metastatic triple-negative breast cancer currently poses a challenge in the field of breast cancer oncology. Historically, sequential monotherapy chemotherapy has been the standard treatment in second and subsequent lines of therapy. However, we are currently witnessing a therapeutic revolution with the emergence of new therapies such as immunotherapy and antibody-drug conjugates, as well as combinations of both, which are achieving increased survival rates in a disease that, unfortunately, still has a poor prognosis from the time of diagnosis. The emergence of new targeted drugs and novel molecular pathways represents the introduction of new treatment standards in advanced stages of the disease. In the coming years, we will likely witness an expansion in treatment possibilities and a shift in the optimal treatment sequence due to the introduction of these new drugs.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Henao Carrasco F, Leal Sánchez S. Cáncer de mama triple negativo: segunda y sucesivas líneas de tratamiento. Rev Cáncer 2023;37(1):8-16

DOI: 10.20960/revcancer.00033

Correspondencia:

Fernando Henao Carrasco. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla
e-mail: ferheca@gmail.com

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN SEGUNDA Y SUCESIVAS LÍNEAS

Los pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (TN) (definido por la falta de expresión en las células tumorales del receptor de estrógeno, del receptor de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2) tienen resultados de supervivencia pobres, con una evolución clínica agresiva en su mayoría.

Aunque la inmunoterapia ha mostrado un beneficio clínico prometedor en primera línea, la quimioterapia secuencial en monoterapia ha sido hasta hace poco el estándar de tratamiento para el cáncer de mama triple negativo metastásico previamente tratado (más allá de la primera línea) (1-3).

Sin embargo, la quimioterapia suele asociarse con tasas de respuesta bajas y resultados pobres en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global (4-8).

La mediana de supervivencia global (SG) para el cáncer de mama triple negativo metastásico (CMTNm) es significativamente más baja que la mediana de SG para el cáncer de mama metastásico en general (2,5-3 años), con casos, como la enfermedad luminal, en los que se sitúa con una mediana de supervivencia de 63,9 meses, con los datos aportados recientemente por el estudio MONALEESA-2 (9), o los más de 5 años en cáncer de mama HER2+ con la aparición de nuevos tratamientos. La combinación de opciones terapéuticas limitadas ha hecho que el manejo de CMTNm sea particularmente difícil. Destaca la necesidad de identificar nuevas opciones de dianas sistémicas para mejorar los resultados de esta enfermedad.

En la medida de lo posible, debe contemplarse la rebiopsia en la enfermedad metastásica, ya que puede existir discordancia entre la enfermedad primaria y la metastásica (10). En un análisis de dos estudios prospectivos, las tasas de discordancia en RE, RP y HER2 entre la enfermedad primaria y la metastásica fueron del 13, del 28 y del 5 %, respectivamente, lo que puede impactar radicalmente en el tratamiento de la enfermedad (11).

SACITUZUMAB GOVITECÁN

En este escenario de segunda y de posteriores líneas de tratamiento se han estudiado en los últimos años varios fármacos con el objetivo de aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Cabe destacar una clase relativamente nueva de fármacos, los conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos (ADC), que consisten en anticuerpos monoclonales unidos químicamente a fármacos citotóxicos muy potentes. Administrados por vía intravenosa, los ADC llevan a cabo su acción al unirse en primer lugar a una pro-

teína diana específica de la célula tumoral a través de su anticuerpo monoclonal. Luego, la célula internaliza el ADC y el enlazador se escinde, liberando el fármaco citotóxico en la célula y en el microambiente, conocido como efecto *bystander* (Fig. 1). A diferencia de la mayoría de las quimioterapias estándares, la capacidad de dirigirse selectivamente a las células tumorales ha hecho de los ADC un nuevo enfoque en la terapéutica del cáncer en los últimos años.

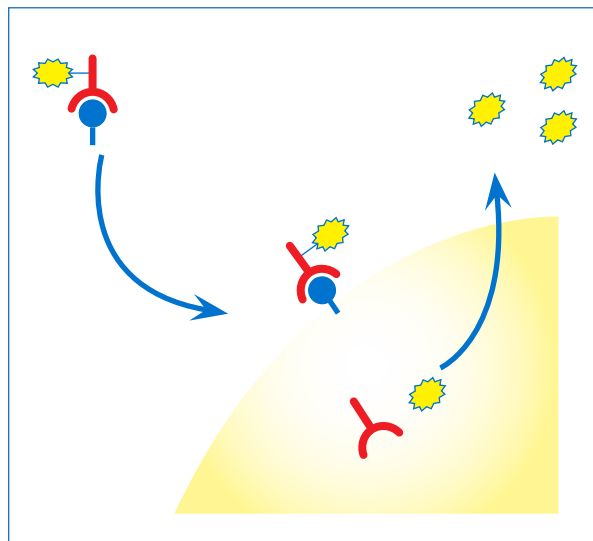


Fig. 1. Efecto bystander de ADC. El anticuerpo se une a proteína de membrana específica internándose en el interior de la célula tumoral, donde libera el agente activo. Asimismo, una parte de dicho agente se libera al microambiente, lo que produce su efecto en dicho medio también.

El aumento de la expresión del antígeno de superficie celular del trofoblasto2 (Trop-2), un transductor de señal de calcio transmembrana, conduce al crecimiento de células tumorales y se ha identificado en más del 85 % de los tumores epiteliales, incluyendo CMTN. Este descubrimiento ha llevado al desarrollo y a la aprobación de sacituzumab govitecán, un ADC que se dirige a Trop-2, para CMTNm pretratado.

Sacituzumab govitecán utiliza un anticuerpo monoclonal anti-TROP-2 humanizado hRS7IgG1k para administrar SN-38, un metabolito activo del irinotecán (inhibidor de la topoisomerasa I), a las células malignas. A diferencia de muchos otros conjugados fármaco anticuerpo, sacituzumab govitecán utiliza un enlazador CL2A capaz de hidrolizarse, de modo que SN-38 se administra tanto a la célula objetivo como al microambiente tumoral circundante. Este mecanismo minimiza la toxicidad fuera del objetivo y crea un efecto espectador que maximiza el efecto del fármaco en tumores complejos con heterogeneidad celular en la expresión de Trop-2.

Recibió su aprobación con base en el estudio ASCENT (12), un ensayo de fase III aleatorizado para pacientes pre-

viamente tratadas en enfermedad metastásica que hubieran recibido con anterioridad 2 líneas de tratamiento en el entorno de enfermedad avanzada y en las que debían haberse utilizado taxanos (para cualquier indicación). Las pacientes con metástasis cerebrales estables durante al menos 4 semanas antes del tratamiento podían participar en el ensayo, pero eran excluidas del análisis del objetivo primario.

Participaron 529 pacientes que se asignaron aleatoriamente a recibir sacituzumab govitecán frente a quimioterapia convencional elegida por el investigador (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina), con los siguientes porcentajes: eribulina, 54 %; vinorelbina, 20 %; capecitabina, 13 %, y gemcitabina, 12 %.

El objetivo primario fue la SLP y los secundarios, la supervivencia global, la TRO y la seguridad.

Los tratamientos previos incluyeron taxanos (100 %), antraciclinas (82 %), carboplatino (66 %), PD-1 o PD-L1 (27 %) y PARPi (7 %). Los pacientes habían interrumpido su tratamiento anterior principalmente debido a la progresión de la enfermedad (78 %). Aproximadamente el 30 % de los pacientes no eran triple negativos en el diagnóstico inicial.

En pacientes sin metástasis cerebrales la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses con sacituzumab govitecán y de 1,7 meses con quimioterapia (HR 0,41; IC 95 %, 0,32-0,52; $p < 0,001$). La mediana de supervivencia global fue de 12,1 meses con sacituzumab govitecán y de 6,7 meses con quimioterapia (HR 0,48; IC 95 %, 0,38-0,59; $p < 0,001$).

El beneficio de supervivencia libre de progresión de sacituzumab govitecán sobre la quimioterapia se observó consistentemente en todos los subgrupos predefinidos, incluidos pacientes de 65 años de edad o más (mediana de 7,1 frente a 2,4 meses), aquellos con más de tres tratamientos previos (5,6 frente a 2,5 meses), uso previo de inhibidores de PD-1 o PD-L1 (4,2 frente a 1,6 meses), pacientes con cáncer de mama triple negativo en el diagnóstico inicial (5,7 frente a 1,6 meses), pacientes sin cáncer de mama triple negativo en el diagnóstico inicial (4,6 frente a 2,3 meses) y aquellas con metástasis hepáticas (4,2 frente a 1,5 meses).

El porcentaje de pacientes con respuesta objetiva fue del 35 % con sacituzumab govitecán y del 5 % con quimioterapia. También se observó un beneficio clínico en todos los subgrupos evaluados. La mediana de la duración de la respuesta fue de 6,3 meses con sacituzumab govitecán y de 3,6 meses con quimioterapia (HR 0,39; IC 95 %, 0,14-1,07).

Entre todos los pacientes (con o sin metástasis cerebrales) se observó un beneficio clínico similar. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,8 meses con sacituzumab govitecán y de 1,7 meses con quimioterapia

(HR 0,43; IC 95 %, 0,35-0,54). La mediana de supervivencia global fue de 11,8 meses con sacituzumab govitecán y de 6,9 meses con quimioterapia (HR 0,51; IC 95 %, 0,41-0,62).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes de cualquier grado fueron neutropenia (63 % con sacituzumab govitecán y 43 % con quimioterapia), diarrea (59 % y 12 %), náuseas (57 % y 26 %), alopecia (46 % y 16 %), fatiga (45 % y 30 %) y anemia (34 % y 24 %) (Tabla I).

Tabla I. Efectos secundarios más frecuentes de sacituzumab govitecán

Neutropenia	63 %
Diarrea	59 %
Náuseas	57 %
Alopecia	46 %
Astenia	45 %
Anemia	34 %
Neutropenia febril de grados 3-4	6 %

La incidencia de neutropenia febril de grados 3 y 4 fue del 5 % y del 1 %, respectivamente, con sacituzumab govitecán, y del 2 % y menos del 1 %, respectivamente, con quimioterapia.

Se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en 39 pacientes (15 %) tratados con sacituzumab govitecán y 19 pacientes (8 %) tratados con quimioterapia.

Las reducciones de dosis debido a eventos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos (22 % de los pacientes que recibieron sacituzumab govitecán y 26 % de los que recibieron quimioterapia). Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron poco frecuentes y ocurrieron en 12 pacientes (5 %) en cada grupo. Un total de 3 pacientes tratados con sacituzumab govitecán y 3 tratados con quimioterapia fallecieron debido a eventos adversos (en el grupo de sacituzumab govitecán, debido a insuficiencia respiratoria [2 pacientes] y neumonía posobstructiva [1 paciente]; en el grupo de quimioterapia, debido a sepsis neutropénica, sepsis y empeoramiento del estado general del paciente relacionado con la progresión de la enfermedad [1 paciente cada uno]).

Ninguna de las muertes en el grupo de sacituzumab govitecán se relacionó con el tratamiento, mientras que una muerte en el grupo de quimioterapia se consideró relacionada con el tratamiento (sepsis neutropénica).

En resumen, sacituzumab govitecán tiene efectos tóxicos que pueden requerir manejo; sin embargo, el estudio mostró

una baja incidencia de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos (5 %). Sacituzumab govitecán se administró durante un período prolongado, hasta 22,9 meses (mediana de 4,4 meses). Los eventos adversos de grado 3 o 4 clínicamente más relevantes con sacituzumab govitecán fueron neutropenia y diarrea, que se manejaron con las medidas habituales; se presentaron con más frecuencia que en el brazo de pacientes con quimioterapia.

Los resultados con quimioterapia en monoterapia (grupo de control) que se observaron en este ensayo son ampliamente consistentes, con resultados obtenidos en estudios previos con la misma terapia.

Estos datos han posicionado a este nuevo fármaco como el tratamiento estándar en segunda línea para CMTNm (13), y así lo refleja la última guía de práctica clínica en cáncer de mama metastásico de SEOM (14) (Fig. 2).

QUIMIOTERAPIA

A la progresión a sacituzumab govitecán estaría indicada la quimioterapia con fármacos en monoterapia o en situaciones concretas, como ante una enfermedad rápidamente

progresiva o crisis visceral, en combinación, sin una secuenciación establecida actualmente. En este escenario las opciones pueden ser capecitabina, sales de platino, antraciclinas liposomales, gemcitabina, vinorelbina o eribulina.

Dado que no existe un tratamiento estándar en este momento de la enfermedad, debe ofrecerse la posibilidad de participar en ensayos clínicos siempre que sea posible.

En pacientes que no han recibido previamente antraciclinas o taxanos, ya sea en monoterapia o en combinación, podrían considerarse como opción válida de tratamiento. Esta recomendación también es válida para pacientes con recurrencias tardías (> 1 año) después de completar adyuvancia o neoadyuvancia con antraciclinas o taxanos.

Para los pacientes que han progresado tanto a antraciclinas como a taxanos (o que no son candidatas para los tratamientos previamente expuestos), hay otros disponibles, con efectividad documentada:

Las antraciclinas utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico son:

- Doxorubicina (de 60 a 75 mg/m² cada tres semanas o 20 mg/m² semanalmente durante tres semanas seguido de una semana de descanso). Tasa de respuesta (ORR): del 30 al 47 % (15,16).

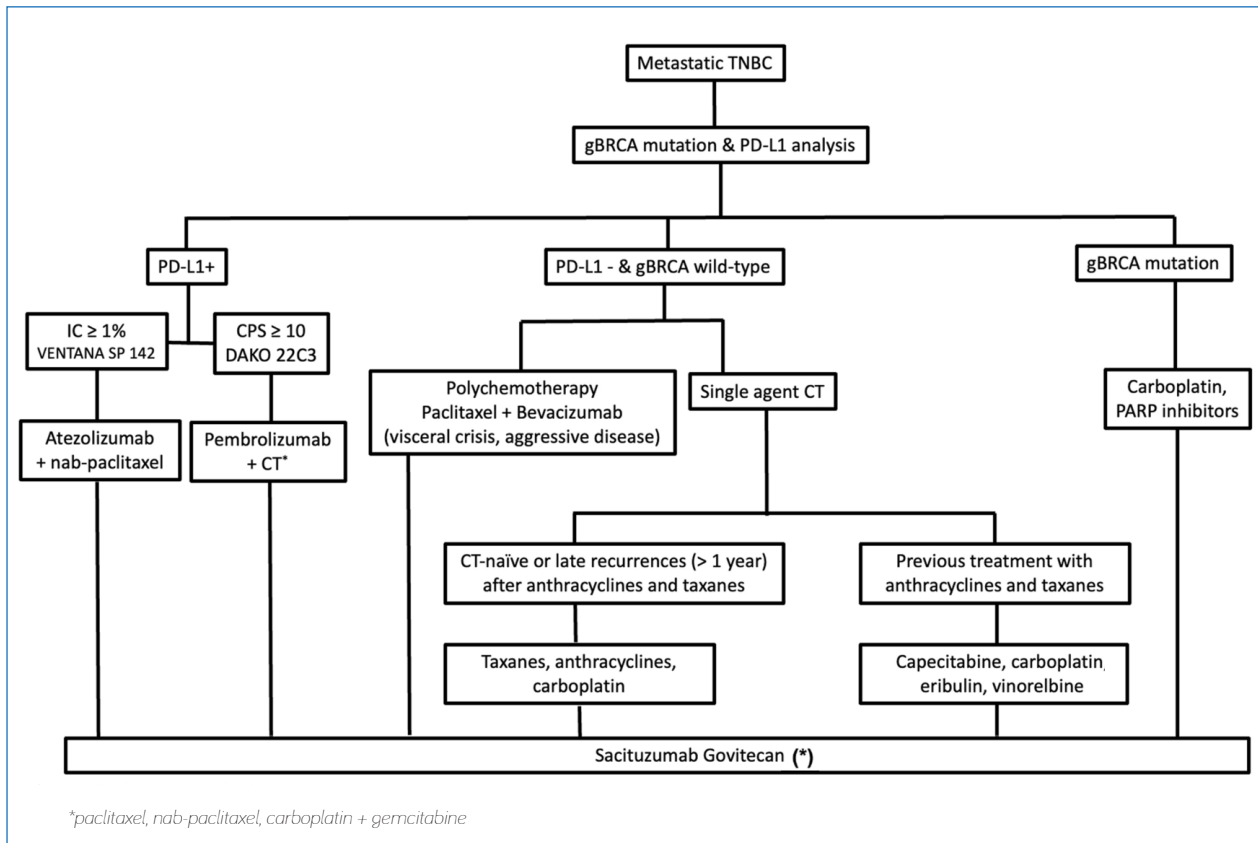


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento cáncer de mama metastásico triple negativo. SEOM 2022.

- Epirubicina (de 75 a 100 mg/m² cada tres semanas o de 20 a 30 mg/m² semanalmente durante tres semanas seguidas de una semana de descanso). ORR: del 42 al 50 % (17-19).
- Doxorubicina liposomal pegilada (PLD; 40 mg/m² cada cuatro semanas). ORR: de 10 al 33 % (20,21).

Una desventaja potencial del uso de regímenes de antraciclinas es el riesgo de toxicidad cardíaca, que puede limitar la duración de la terapia basada en antraciclinas. El límite de dosis acumulada de hidrocloreuro de doxorubicina es de 450-550 mg/m². Sin embargo, para los pacientes que responden al tratamiento y lo toleran, el uso de dexrazoxano puede minimizar el riesgo de daño cardíaco relacionado con el tratamiento. Para los pacientes tratados con doxorubicina, el dexrazoxano es una opción después de una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/m² (22). El uso de una antraciclina alternativa, la PLD, también limita la cardiotoxicidad (23).

Eribulinda

El mesilato de eribulina (1,4 mg/m² los días 1 y 8 cada 21 días) se deriva de una esponja marina e inhibe la polimerización de la tubulina y de los microtúbulos. Da como resultado menos neuropatía que otros agentes dirigidos a los microtúbulos y puede administrarse con ajuste de dosis para la disfunción hepática de leve a moderada.

La actividad de la eribulina se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos (23-26). En el estudio EMBRACE, de fase III, 762 pacientes muy pretratados se asignaron aleatoriamente a recibir un tratamiento con eribulina u otra quimioterapia (a elección del investigador). La eribulina mejoró significativamente la SG (mediana de 13,1 frente a 10,6 meses) (25). La principal toxicidad de la eribulina fue la neutropenia, con neutropenia de grados 3 y 4 en el 45 % de los pacientes y neutropenia febril de grados 3 y 4 en el 5 %. La neuropatía periférica fue el evento adverso más común que condujo a la interrupción de la eribulina y ocurrió en un 5 % de los pacientes. En el subgrupo triple negativo parece que los resultados son más contundentes dentro del contexto de enfermedad.

Cabe destacar un estudio posterior en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos con el objetivo de evaluar formalmente la eribulina frente a la capecitabina como tratamiento de primera, de segunda o de tercera línea (24). A diferencia del ensayo anterior, no hubo diferencia entre la eribulina y la capecitabina en términos de SLP (cuatro meses en cada uno) o ORR (11 y 11,5 %, respectivamente). Además, no hubo una diferencia clínicamente significativa en la SG (15,9 frente a 14,5 meses, respectivamente; HR 0,88; IC 95 %, 0,77-1,00).

Vinorelbina

En cuanto a la vinorelbina, es un agente que se administra generalmente por vía intravenosa en dosis semanales de 30 mg/m² (días 1 y 8 cada 21 días) (27). La vinorelbina causa pocas náuseas, vómitos y alopecia y es activa como agente único (ORR: del 25 al 45 %), incluso en pacientes muy tratados previamente (28-30). Existe también la posibilidad de su uso de manera metronómica con formulación oral, estudiado en los ensayos VICTOR-1, 2 y 3 con 40 mg oral tres veces a la semana; el estudio VICTOR-3 se dirige especialmente a población triple negativa. En estos estudios se confirman la seguridad y el beneficio del tratamiento con vinorelbina metronómica, ampliamente empleada en pacientes frágiles (31).

Otros agentes

Gemcitabina

Aunque los datos sugieren que la gemcitabina es activa en combinación con paclitaxel en el cáncer de mama metastásico de primera línea, la gemcitabina (comúnmente de 800 a 1000 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días) se usa a veces como agente único.

La gemcitabina parece atravesar la barrera hematoencefálica y puede ser una buena opción en pacientes con antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central (32). La alopecia y la toxicidad gastrointestinal son leves y su uso no se asocia con neuropatía significativa. La gemcitabina se tolera bien y es activa en el cáncer de mama metastásico, aunque cuando se comparó directamente la gemcitabina con la epirubicina semanal como quimioterapia de primera línea en personas que no habían estado expuestas previamente a una antraciclina resultó en un tiempo significativamente más corto hasta la progresión de la enfermedad y una SG más baja (33-35). La trombocitopenia puede ser una toxicidad limitante de la dosis, especialmente en pacientes muy pretratados.

Ixabepilona

La ixabepilona es una epotilona, una clase de agentes polimerizantes de tubulina no taxanos que tienen actividad en pacientes resistentes a los taxanos. Como tratamiento de agente único, la ixabepilona (40 mg/m² cada 21 días) resultó en un ORR del 19 %, con una mediana de duración de la respuesta de 5,7 meses en un ensayo clínico (36). La mediana de SG fue de 8,6 meses. La neuropatía periférica de grados 3 y 4 ocurrió en el 14 % de los pacientes.

A pesar de la aprobación de la FDA, no está disponible en Europa porque el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos concluyó

que el beneficio era, en el mejor de los casos, marginal y que el riesgo de neuropatía periférica era significativo (37).

Etopósido

El etopósido oral (50 mg/m² diarios durante 21 días cada 28 días) es una opción de última línea para pacientes con enfermedad de crecimiento lento que desean un agente oral. El etopósido ha mostrado una ORR del 30 % en pacientes pretratados, pero puede producir toxicidad hematológica y gastrointestinal (38-40).

Sales de platino

El carboplatino y el cisplatino pueden usarse en monoterapia o en combinación. El uso como agente único en pacientes con mutaciones de la línea germinal en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama 1 y 2 (*BRCA1* y *BRCA2*), u otra deficiencia de recombinación homóloga, está respaldada por algunos estudios. Los datos disponibles sugieren que la tasa de respuesta al cisplatino es más alta entre los pacientes sin quimioterapia previa que entre los pacientes que recibieron tratamiento previo (ORR 42 a 54 % frente a menos del 10 %, respectivamente) (41).

La combinación de carboplatino y gemcitabina se ha aceptado como brazo de control por la EMA y la FDA en ensayos aleatorizados y, de hecho, mostró una actividad significativa (SSP de alrededor de 5 meses y mediana de SG de alrededor de 1 año como terapia de primera línea). La combinación es activa en pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos y es una opción aceptable en pacientes jóvenes con enfermedad sintomática agresiva (42).

El carboplatino como tratamiento de primera línea para pacientes con TNBC o CMM asociado a *BRCA1* o *BRCA2* de línea germinal (gBRCA) fue tan efectivo como docetaxel en el ensayo TNT aleatorizado de fase III (44). Aunque no hubo diferencias en ORR o PFS en la población no seleccionada (ORR: 31,4 % con carboplatino frente al 34,0 % con docetaxel), los portadores de la mutación gBRCA tuvieron una diferencia absoluta del 34,7 % en ORR (68 % frente a 33 %, $p=0,03$; biomarcador, interacción del tratamiento, $p=0,01$), lo que también se tradujo en diferencias significativas en la SLP (6,8 frente a 3,1 meses, $p=0,04$). Con base en estos resultados, el carboplatino puede considerarse como una opción para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico en primera línea y podríamos adaptar estos resultados a pacientes pretratadas.

INMUNOTERAPIA

Se ha demostrado que atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel mejora la SLP en pacientes con TNBC me-

tastásico en comparación con nab-paclitaxel en monoterapia en primera línea, según los resultados del estudio IMPASSION-130. Esto ha llevado a plantear si el beneficio se mantiene en líneas posteriores con la combinación.

A día de hoy la inmunoterapia en CMTN solo está aprobada en pacientes no pretratadas (escenario de primera línea para enfermedad avanzada PD-L1 positiva y neoadyuvancia).

El ensayo de fase II PANGEA-Breast (43) evaluó una nueva combinación de quimioinmunoterapia que induciría sinérgicamente un beneficio clínico a largo plazo en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo. El tratamiento consistió en ciclos de 21 días de 200 mg de pembrolizumab (día 1) más gemcitabina (días 1 y 8). El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR).

Incluyó a 21 pacientes con cáncer de mama triple negativo. Su mediana de edad fue de 49 años; 15 pacientes tenían afectación visceral y 16 tenían ≤ 3 localizaciones metastásicas. Se informó de la interrupción del tratamiento debido a progresión de enfermedad en 16 pacientes. La TRO fue del 15 % (IC 95 %: 3,2-37,9). Cuatro pacientes estaban en tratamiento > 6 meses antes de la progresión.

Se llevó a cabo una serie de análisis de biomarcadores inmunes y se vio que pacientes con mayor infiltración de TIL (≥ 20 %) y mayor PD-L1 por CPS (≥ 10) presentaban mejores ORR, pero ni la expresión de PD-L1 ni los TIL pudieron subclasificar algún subgrupo que obtuviera mayor beneficio con la combinación.

Estos datos confirman que los pacientes que se benefician de esquemas de quimioinmunoterapia en el CM deben seleccionarse cuidadosamente.

Pembrolizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de tumores no resecables o metastásicos con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR), así como para tumores con alta carga tumoral mutacional (TMB) que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones alternativas satisfactorias de tratamiento. Podría intentarse el tratamiento con pembrolizumab para pacientes sin tratamiento previo con inmunoterapia con estos marcadores moleculares, pero solo cuando la quimioterapia (y otras moléculas, como los inhibidores de PARP para portadores de BRCA) ya no es eficaz o no se tolera.

Los ensayos que respaldan la aprobación de pembrolizumab para estas indicaciones no incluyeron a pacientes con cáncer de mama, pero se demostró la eficacia en otros tipos de cánceres, incluido los de cuello uterino, de endometrio y de ovario.

TERAPIAS DIRIGIDAS

En ausencia de terapias dirigidas para estas pacientes, la única excepción es la población con cáncer de mama TN portadora de variante patogénica germinal en el gen *BRCA*, en la que los inhibidores de poliadenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP) han demostrado en dos ensayos clínicos de fase III un incremento en SLP respecto a la quimioterapia estándar (capecitabina, eribulina o vinorelbina). Se trata de los ensayos OlympiAD (44), con olaparib, y EMBRACA (45), con talazoparib, ambos para pacientes *BRCA* mutadas previamente tratadas para la enfermedad metastásica.

El ensayo OlympiAD incluyó a 121 pacientes portadores de variante patogénica en el gen *BRCA* con enfermedad triple negativa metastásica. Todos habían recibido antraclicinas y taxanos en el contexto de adyuvancia o enfermedad avanzada. Los pacientes que recibieron olaparib experimentaron una SLP a favor de olaparib frente a QT de 7 frente a 4,2 meses (HR 0,43; IC 95 %: 0,29-0,63). El estudio general, que también incluyó a pacientes con enfermedad con receptor hormonal positivo y HER2 negativo, también fue positivo, pero el aumento de SLP observada con olaparib fue más evidente en la población triple negativa.

De manera similar, en el subgrupo de CMTN del ensayo EMBRACA, que también incluyó a pacientes con cáncer de mama avanzado y variante patogénica en el gen *BRCA* en línea germinal, talazoparib mejoró la SLP en relación con la quimioterapia como agente único a favor de talazoparib frente a QT de 8,6 frente a 5,6 meses (HR 0,60; IC 95 %: 0,41-0,87).

La justificación para el uso de inhibidores de PARP como terapia contra el cáncer es que PARP está involucrado en los eventos moleculares que conducen a la reparación celular del daño en el ADN. Cuando se inhibe PARP1 se acumulan roturas de ADN de doble cadena y, en condiciones normales, se reparan a través del mecanismo de recombinación homóloga dependiente de la vía *BRCA*. Los investigadores plantearon la hipótesis de que la inhibición de PARP, en combinación con quimioterápicos que dañan el ADN, haría que los tumores que carecen de la función *BRCA* fueran extremadamente sensibles, una hipótesis que se ha confirmado tanto en el campo preclínico como en el clínico. Dadas las características clinicopatológicas compartidas entre el cáncer de mama con mutación *BRCA* y los CMTN, la eficacia y la seguridad de los inhibidores de PARP están probándose en ambos entornos. Sin embargo, los inhibidores de PARP continúan en fase de investigación para el CMTN esporádico.

Dado que los inhibidores del PARP constituyen una nueva opción de tratamiento para pacientes con mutación de *BRCA*, se plantea la discusión actual de si es necesario testar a todos los pacientes metastásicos triples negativos

con secuenciación de NGS, y así queda reflejado en la última guía de cáncer de mama y ovario hereditario de la SEOM (46).

A la progresión a iPARP en primera línea, y posteriormente a sacituzumab govitecán en segunda línea, estaría indicada una tercera línea con quimioterapia. Tanto las sales de platino como los taxanos se consideran inicialmente opciones correctas basándonos en el perfil de toxicidad de cada una para su elección. Sin embargo, las guías ASCO han sugerido las sales de platino sobre los taxanos para portadoras de *BRCA1/2* con cánceres de mama avanzados (47), según un ensayo aleatorizado de carboplatino frente a docetaxel en la terapia de primera línea de CMTN que se describe a continuación, lo que podría extrapolarse al uso de quimioterapia en pacientes *naïve* de este tratamiento a la progresión a otras vías terapéuticas.

HER2-LOW

Alrededor del 60 % de los cánceres de mama metastásicos categorizados como HER2 negativos expresan niveles bajos de HER2 (HER2 bajo), lo que es clínicamente significativo.

Más allá del papel ya establecido en los tumores HER2 positivos, trastuzumab deruxtecán tiene la aprobación regulatoria de la FDA para pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-*low* (inmunohistoquímica [IHC] 1+ o IHC 2+ / hibridación *in situ* negativa) que han recibido quimioterapia previa en el entorno metastásico o desarrollaron recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los seis meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante.

Se basa en el estudio aleatorizado Destiny Breast-04, con 557 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido una o dos líneas previas de quimioterapia, todas con inmunohistoquímica (IHQ) tumoral 1+ para HER2 o 2+ en IHQ con FISH negativo (48). En este ensayo, el ADC trastuzumab deruxtecán resultó en una supervivencia global y libre de progresión más larga en comparación con el tratamiento con quimioterapia elegida por el investigador. La mediana de SLP fue de 9,9 meses frente a 5,1 meses, respectivamente, entre los que recibieron trastuzumab deruxtecán frente a QT (HR 0,50; IC 95 %: 0,40-0,63); la mediana de SG fue de 23,4 meses frente a 16,8 meses, respectivamente (HR 0,64; IC 95 %: 0,49-0,84). Aproximadamente el 11 % de los pacientes que participaron en este estudio tenían enfermedad con receptores hormonales negativos, lo cual es una población baja en comparación con el global, pero el beneficio de trastuzumab deruxtecán sobre la quimioterapia se observó tanto en los subgrupos de receptores de hormonas positivos como negativos, por lo que sería una opción a tener en cuenta en esta población.

Se produjeron eventos adversos de grado ≥ 3 en el 53 % de los pacientes que recibieron trastuzumab de-ruxtecán y en el 67 % de los que recibieron quimioterapia. Se produjo enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el fármaco en el 12 % que recibió trastuzumab deruxtecán, con un 0,8 % de pacientes con eventos de grado 5.

Trastuzumab deruxtecán ya ha sido incluido en las últimas actualizaciones de las guías ASCO.

FUTURO

Actualmente hay varias líneas de investigación en cáncer de mama TN que incluyen inhibidores de EGFR, FGFR, VGFR o de la vía PI3K-AKT-mTOR. Sin embargo, dado el conocimiento de los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama TN, se ha hecho especial hincapié en los inhibidores del receptor androgénico (AR) para los subtipos LAR. Hay en marcha ensayos clínicos de fases II y III con bicalutamida o enzalutamida en monoterapia o en combinación con quimioterapia o inhibidores de CDK para determinar su eficacia en tumores AR positivo. Aunque también está por determinar cuál debería ser la manera estándar de determinar el AR.

En cuanto a la activación de la vía PI3K en cáncer de mama triple negativo, se han encontrado mutaciones en *PI3KCA* o AKT en el subtipo LAR más que en el fenotipo basal. En relación con la inhibición de esta vía, hay en desarrollo dos fármacos paninhibidores de AKT (ipatasertib y capivasertib) que han explorado su eficacia en dos ensayos de fase II en primera línea metastásica en combinación con paclitaxel frente a paclitaxel: estudios LOTUS y CAPITELLO, respectivamente. En ambos se objetivó un incremento modesto en SLP (6,2 meses para ipatasertib frente a 4,9 meses, y 5,9 meses para capivasertib frente a 4,2 meses) en la población por intención de tratar, que fue más marcado en la población con alguna alteración en la vía PI3K/AKT/PTEN (9 frente a 4,9 meses para ipatasertib y 9,3 frente a 3,7 meses para capivasertib). Está por ver cuál puede ser el mejor método de selección biomarcador de respuesta a este grupo de fármacos (pérdida de PTEN por IHQ, secuenciación masiva de alteraciones en la vía PI3K/AKT/PTEN), así como los resultados de los estudios confirmatorios de fase III, en marcha.

Igualmente, existen datos de inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas, como trilaciclib, para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que se ofrecerán como una posible alternativa futura.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama triple negativo más allá de la primera línea constituye un reto en el manejo y en el tratamiento para el oncólogo médico. La aparición de nuevas terapias, como

los ADC con sacituzumab govitecán como referente, son un gran paso a la hora de aumentar el beneficio en términos de supervivencia y de calidad de vida de las pacientes afectadas por esta enfermedad. La secuenciación de tratamientos en monoterapia de quimioterapia sería el estándar de tratamiento en las pacientes con cáncer de mama triple negativo más allá de la primera línea tras sacituzumab govitecán. Se presentan nuevas alternativas, como terapias dirigidas en cáncer de mama triple negativo metastásico, pero deben incrementarse los esfuerzos en la investigación para incrementar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2016;10:25-36.
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 2017;31:244-59.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 5. 2020 July 15.
4. Pérez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2- negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:261-71.
5. Brufsky A, Valero V, Tiangco B, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1067-75.
6. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016;27:1525-31.
7. Park IH, Im S-A, Jung KH, et al. Randomized open label phase III trial of irinotecan plus capecitabine versus capecitabine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane: PROCEED trial (KCSG BR 11-01). *Cancer Res Treat* 2019;51:43-52.
8. Cortés J, Lipatov ON, Im S-A, et al. KEYNOTE-119: phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):859-60.
9. Khasraw M, Brogi E, Seidman AD. The need to examine metastatic tissue at the time of progression of breast cancer: is re-biopsy a necessity or a luxury? *Curr Oncol Rep* 2011;13:17.
10. Amir E, Clemons M, Freedman OC, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in patients with breast cancer: Pooled analysis of two large prospective studies. *J Clin Oncol* 2010;28S:ASCO #1007.
11. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecán (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S1142-215.
12. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49.
13. Andersson M, Daugaard S, von der Maase H, et al. Doxorubicin versus mitomycin versus doxorubicin plus mitomycin in advanced breast cancer: a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1181.
14. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385.
15. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in

- metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1998;16:3720.
16. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, et al. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* 2004; 22:2313.
 17. Nielsen D, Dombrowsky P, Larsen SK, et al. Epirubicin or epirubicin and cisplatin as first-line therapy in advanced breast cancer. A phase III study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:459.
 18. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440.
 19. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3893.
 20. Swain SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. *Semin Oncol* 1998;25:43.
 21. Manso L, Moreno Antón F, Izarzugaza Perón Y, et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in HER2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. *Breast J* 2019;25:219.
 22. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33:594.
 23. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914.
 24. Yuan P, Hu X, Sun T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2019;112:57.
 25. Vogel C, O'Rourke M, Winer E, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999;10:397.
 26. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219.
 27. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1245.
 28. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2567.
 29. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Anticancer Res* 1999;19:4535.
 30. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:215.
 31. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial. *Oncology* 2002;62:2.
 32. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 2005;16:899.
 33. Pérez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407.
 34. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Recommendation for refusal of marketing authorization for ixabepilone [acceso: 21 de septiembre de 2017]. Disponible en: [http://www.esmo.org/no_cache/view-news.html?tx_ttnews\[tt_news\]=480&tx_ttnews\[backPid\]=585&cHash=9385b0342b](http://www.esmo.org/no_cache/view-news.html?tx_ttnews[tt_news]=480&tx_ttnews[backPid]=585&cHash=9385b0342b)
 35. Martín M, Lluch A, Casado A, et al. Clinical activity of chronic oral etoposide in previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:986.
 36. Puzstai L, Walters RS, Valero V, et al. Daily oral etoposide in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21:442.
 37. Saphner T, Weller EA, Tormey DC, et al. 21-day oral etoposide for metastatic breast cancer: a phase II study and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2000;23:258.
 38. Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J* 2010;16:53.
 39. De la Cruz-Merino L, Gion M, Cruz-Jurado J, et al. Pembrolizumab Plus Gemcitabine in the Subset of Triple-Negative Advanced Breast Cancer Patients in the GEICAM/2015-04 (PANGEA-Breast) Study. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5432.
 40. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523.
 41. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753-63.
 42. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628.
 43. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387:9.
 44. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:942-50.
 45. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2-negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR-2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;106(3):501-9.
 46. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. *Clin Breast Cancer* 2019;19(2):e306-18.
 47. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, et al. AI SEOM Clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22:193-200.
 48. García-Sáenz JA, Blancas I, Echavarría I, et al. SEOM-GEICAM-SOL-TI clinical guidelines in advanced breast cancer. (2022) *Clin Transl Oncology* 2023 May 6. DOI: 10.1007/s12094-023-03203-8