



Revista Venezolana de Oncología  
ISSN: 0798-0582  
ISSN: 2343-6239  
svotrabajoslibres@gmail.com  
Sociedad Venezolana de Oncología  
Venezuela

# CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, OTRA ENFERMEDAD Y NUEVO RETO

**CONTRERAS CASTILLO, ANA CECILIA**

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, OTRA ENFERMEDAD Y NUEVO RETO

Revista Venezolana de Oncología, vol. 33, núm. 1, 2021

Sociedad Venezolana de Oncología, Venezuela

**Disponible en:** <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375664923015>

[www.oncologia.org.ve](http://www.oncologia.org.ve)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

## CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO, OTRA ENFERMEDAD Y NUEVO RETO

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO  
MEDICINA ONCOLÓGICA, HEMATOLOGÍA,  
Venezuela  
anacontreras6@gmail.com

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375664923015>

Recepción: 06 Octubre 2020  
Revisado: 11 Octubre 2020  
Aprobación: 11 Noviembre 2020

### RESUMEN:

El cáncer de mama Triple Negativo es un subtipo molecular que se caracteriza por ausencia de expresión de receptores de estrógeno, progesterona y proteína HER2. Representa el 10 % a 15 % de todos los subtipos de cáncer de mama con impacto en el pronóstico y en las líneas de tratamiento; siendo negativo para receptores hormonales y HER2, la terapéutica hormonal y anti-HER2 no cuentan para su manejo. Aún no se dispone de productos dirigidos a blancos específicos para esta categoría.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, receptores hormonales, tratamiento, quimioterapia, triple negativo.

### ABSTRACT:

The Triple Negative breast cancer is a molecular subtype characterized by no expression of the estrogen, the progesterone and the HER2 protein receptors. They represents 10 % to 15 % of all the breast cancer subtypes with an impact on the prognosis and in the treatment lines; is negative for the hormone receptors and for the HER2, hormonal and the anti-HER2 therapeutics do not count for the management of them. The products targeting specific to this category are not yet available.

**KEYWORDS:** Cancer, breast, hormonal receptors, treatment, chemotherapy, negative triple.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta revisión es presentar algunos aspectos epidemiológicos, anatomo-patológicos, moleculares y terapéuticos de esta entidad con el aval de las guías y recomendaciones de organizaciones reconocidas como ASCO, ESMO, NCCN, San Gallen y otras guías internacionales calificadas.

En la clasificación de Perou (inmunohisto-química y la hibridación in situ) se describen los siguientes subtipos: luminal A y B, HER2 positivo y basal-like; este último es negativo para receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y HER2 <sup>(1)</sup>.

La proporción de pacientes según categoría sería la siguiente <sup>(2)</sup>:

Luminal A: % 60 - 70 Luminal B-like HER2- 10 - 20 HER2 enriquecido (no Luminal) y Luminal B-like HER2+ 13 - 15 Triple Negativo 10 - 15

Del 15 % a 45 % de los Triple Negativos (TN) no corresponden exactamente con los subtipos basales. En este caso la determinación de citoquinas C5/C6 y EGFR puede marcar la diferencia. Aún no se ha determinado si esta observación tendría implicación terapéutica.

Las pacientes con receptores hormonales (RH) positivos y HER2 positivo representan dos grupos beneficiarios de nuevas estrategias terapéuticas. Hormono sensibles tienen el beneficio de tamoxifeno, inhibidores de aromataasa, y una variedad de líneas, como inhibidores de mTOR o de quinasas dependientes de ciclinas 5/6. Anti-HER2 incluye trastuzumab, trastuzumab combinado con emtansina (T-DM1), pertuzumab, trastuzumab deruxtecan (inhibidor de Topoisomerasa-1) y los inhibidores de tirosina quinasa: lapatinib, neratinib y tucatinib, entre otros.

Los pacientes TN reciben la terapia convencional para cáncer de mama (CM) con indicación de quimioterapia y recientemente se incursiona en protocolos de inmunoterapia e inhibidores de PARP (PoliADP-ribosa polimerasa).

## EPIDEMIOLOGÍA

TN tiene incidencia alta en menores de 40 años y prevalencia de 39 % en afroamericanas, seguida por mujeres de origen hispanico. En América Latina (AL) CMTN representa la causa de 20 % de las muertes por CM en pacientes  $\leq 45$  años. La prevalencia de enfermedad TN en AL en mujeres jóvenes se encuentra en el rango de 18 %-35 %, con tasas más altas en México y Perú <sup>(3)</sup>.

Un estudio demostró que la incidencia de CM fue mayor en mujeres jóvenes de Barbados que en mujeres blancas no hispanas y mujeres negras no hispanas, siendo la prevalencia de TN dos veces y media mayor que en el grupo de blancas no hispanas. Según los autores de esta investigación los elementos que explicarían la elevada prevalencia de TN y el curso clínico agresivo en mujeres de ascendencia africana a nivel mundial, estarían relacionados con la influencia de factores socioeconómicos o predisposición genética <sup>(4)</sup>.

La lactancia por un mínimo de seis meses tendría su papel protector en CM, aún en el CMTN <sup>(5)</sup>.

## PRONÓSTICO

Una proporción de cáncer de CMTN tienen un pronóstico sombrío comparado con los otros subtipos quizás debido al avance que durante la última década han tenido los grupos con receptores hormonales positivos y HER2 positivo en lo que a terapia dirigida se refiere <sup>(6)</sup>.

Si bien es cierto, que en algunos subtipos histológicos la supervivencia supera lo esperado para TN, el pronóstico es peor que comparado con otros subtipos moleculares y es más agresivo, teniendo mayor probabilidad de recurrencia. Gran parte de los tumores CMTN son de alto riesgo <sup>(7)</sup>.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA.

En caso de negatividad a receptor de estrógeno RE, RP y HER2, es recomendable volver a analizar, considerando la heterogeneidad del tumor <sup>(8)</sup>.

Las guías de ASCO establecen que el subtipo TN expresa un valor de RE y RP  $<1$  % (inmunohistoquímica) y en cuanto a HER2 el valor es de 0 o 1+ (inmunohistoquímica), ó HER2 2+ con FISH negativo (fluorescence in situ hybridization) no amplificado <sup>(9,10)</sup>.

TN también comprende algunos subtipos histológicos: carcinoma con estroma rico en linfocitos (antiguo medular), carcinoma secretor, carcinoma metaplásico de bajo grado y carcinoma adenoideo-quístico. La utilidad del subtipo histológico en enfermedad TN no está claramente definida. En un análisis (Kaplan Meier y regresión multivariada de riesgos proporcionales de Cox) de la data del Centro Nacional de Cáncer (NCDB) se obtuvo la siguiente información: la supervivencia global (SG) sería inferior en cáncer ductal invasivo ( $P < 0,001$ ) y carcinoma lobulillar invasivo ( $P < 0,001$ ). Pacientes con carcinoma metaplásico, medular y adenoideo quístico presentaron diferencia significativa en SG al compararlos con el subtipo ductal invasivo <sup>(11)</sup>. Otro estudio mostró mejor pronóstico en los subtipos medular y adenocarcinoma apocrino y enfermedad más agresiva en carcinoma mixto lobular-ductal y carcinoma metaplásico <sup>(12)</sup>.

## MARCADORES TUMORALES

Para identificación de PD-L1 se sugiere método inmuno-histoquímico de determinación de anticuerpos SP142 aprobado por FDA para ofrecer la opción a la paciente de terapia de inhibición del punto de control en caso de resultar positivo. La tinción en células tumorales debe ser igual o mayor al 1 % <sup>(13)</sup>.

Identificando los subtipos debemos tener presente que el TN no equivale exactamente al basal-like; existe al menos un 15 % de diferencia. De hecho, el TN se incluye en el tipo molecular basal-like según expresó el Consenso de San Gallen 2013 <sup>(14)</sup>.

### BASAL-LIKE

Algunas consideraciones sobre marcadores del sub-tipo basal-like que se superpone con TN pero solo tiene concordancia de aproximadamente 70 %-80 % <sup>(15)</sup>

- Mutaciones TP53 (>90 %)
- Inestabilidad genética
- Mutaciones BRCA
- Expresiones de EGFR
- Histología medular pobremente diferenciado
- Alto grado de proliferación
- Usualmente TN
- Baja expresión de RE y genes relacionados
- Baja expression del cluster HER2
- Cluster basal alto: citoqueratinas basales, EGFR y c-kit, citoqueratinas 5/6. Se asocia con la expresión de BRCA1 y de EGFR, con una alta tasa de proliferación y mal pronóstico clínico.

Las células son similares a las que recubren los ductos mamarios. La mayoría de los CM basal-like son TN. La mayoría de los TN (no todos) son basal-like.

### TN

- ER-, PR-, HER2 -
- Alto grado
- Ki67 elevada en la mayor proporción de casos
- Carcinoma ductal invasivo, histología NST (sin tipo especial/específico).
- Tipo histológico especial: metaplásico, adenoideo-quístico, medular y secretorio.
- Mal pronóstico con excepción de algunos tipos especiales

Se han descrito 6 tipos moleculares de TN: BL1 y BL2 (basal-like 1 y 2), inmunomodulador (IM), mesenquimático (M), mesenquimático stem-like (MSL) y receptor de andrógeno luminal (LAR). Al parecer el subtipo mesenquimático tiene el peor pronóstico y el inmuno-modulador mostró los mejores resultados. La implicación terapéutica se refiere a la ventaja de sales de platino para BL1 y BL2, NVP-BEZ235 (inhibidor de PI3K/mTOR) y dasatinib (inhibidor de abl/srcinhibitor) para los tipos mesenquimales. Bicalutamida para el tipo subtipo LAR <sup>(16)</sup>. El tipo inmunomodulador pudiera ser beneficiario de inmunoterapia con inhibidores de puntos de control debido a su elevada expresión de marcadores inmunológicos y de genes inhibidores de puntos de control inmunitarios <sup>(17)</sup>.

Burstein y col., complementaron la clasificación creando 4 subtipos: LAR, MES (mesenquimal), BLIS (inmuno-suprimido tipo basal) y BLIA (inmuno-activado tipo basal). El pronóstico en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (SLE) seguiría este orden: BLIA > MES > LAR > BLIS (P = 0,019) <sup>(18)</sup>.

El microambiente puede influir en la supervivencia, invasión y metástasis. Diferentes marcadores se estudian para evaluar su papel en la respuesta inmune adaptativa. Linfocitos infiltrando tumor (TIL) se expresan en aproximadamente 20 % de los casos TN <sup>(19)</sup>.

Al igual que para el subtipo HER2, el marcador TIL tienen valor pronóstico tanto en neoadyuvancia como posterior a la cirugía. Ha sido incluido en las guías de San Gallen 2019 con recomendación del 66 % de panelistas <sup>(20)</sup>. No impacta la decisión terapéutica ni el momento de disminuir o incrementar dosis de terapia. En etapas iniciales pacientes TN con valores elevados de TIL tendrían un mejor pronóstico en cuanto a supervivencia después de quimioterapia adyuvante <sup>(21)</sup>.

Las Guías de ASCO no incluyen la determinación de TIL en sus recomendaciones <sup>(22)</sup>.

Ki67

En cuanto a TN Ki67, proteína de membrana que determina la proliferación celular no representa con certeza valor pronóstico alguno.

El punto de corte estándar para TN no está claramente definido. Un estudio mostró que el punto de valor óptimo de Ki67 estadísticamente significativo era de 25 % y sugieren que es un factor pronóstico más efectivo para el CM con fenotipo triple negativo <sup>(23)</sup>.

Ki67 tiene una relación significativa con la enfermedad TN cuyo valor de 44,7 % superó el 22,2 % de pacientes con CM No TN <sup>(24)</sup>.

El índice mayor de Ki67 en 1951 casos de CM primario correspondió a TN (50,9 %), seguidos de HER2 neu y luminal B. Aunque Ki-67 elevado se correlaciona con alto grado tumoral no se determinó un significado pronóstico independiente por ausencia de asociación entre el marcador y metástasis ganglionares o cualquier otro factor pronóstico en CM <sup>(25)</sup>.

## EXISTE RELACIÓN ENTRE BCRA1 Y BCRA2 CON EL SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO?

El panel NCCN recomienda la determinación del estado (mutación germinal) de BCRA1 y BCRA2 para pacientes con CM recurrente o metastásico y así identificar candidatos a terapia con inhibidores de PARP <sup>(7)</sup>. La evaluación de la prueba en mayores de 60 años basada solo en criterio etario no se tradujo en resultados clínicamente significativos <sup>(26, 27)</sup>.

En un estudio de 502 pacientes con CMTN las tasas de recaída y riesgo de muerte SLR y SG resultaron similares entre pacientes con mutación de la línea germinal BCRA1 y los no portadores. La mutación de la línea germinal BCRA1 no modificó el pronóstico de los pacientes TN <sup>(28)</sup>.

Si analizamos el subtipo de CM en portadores de la mutación de la línea germinal BCRA1 se encuentra que el 80 % son TN. Del 11 % al 16 % de todos los tumores de mama TN albergan mutaciones germinales BCRA1/2 <sup>(29)</sup>.

## EXISTE ALGÚN INDICIO EN LAS IMÁGENES PARA UN DETERMINADO SUBTIPO DE ENFERMEDAD TN?

En líneas generales en la mamografía pudiera observarse una mama con margen relativamente circunscrito, sin calcificaciones y con baja incidencia de carcinoma *in situ* <sup>(30)</sup>.

El ultrasonido tiene gran sensibilidad, se puede observar una masa ovalada o redonda con margen circunscrito, realce acústico posterior, y menor frecuencia de calcificaciones comparado con CM No TN <sup>(31)</sup>.

Para evaluar la respuesta a tratamiento neoadyuvante el método más sensible de imágenes sería la resonancia magnética nuclear (RMN) <sup>(30)</sup>. En caso de no respuesta a quimioterapia neoadyuvante: presencia de necrosis intra-tumoral y masa irregular asociada <sup>(32)</sup>. Edema peritumoral en resonancia magnética vinculado significativamente con peor supervivencia libre de recurrencia (SLR) <sup>(33)</sup>.

Se ha presentado una evaluación de imágenes de CMTN demostrando que las características de las imágenes para el estatus AR difieren significativamente. Analizando el subtipo LAR en particular se observa: en la mamografía composición mamaria heterogénea densa, masa irregular con calcificaciones; en el ultrasonido: masa irregular. Estas características son significativamente diferentes a lo observado en imágenes de TN y pudieran ayudar a identificar el subtipo LAR <sup>(34)</sup>.

## NEOADYUVANCIA Y TRATAMIENTO LOCAL

Siendo el TN altamente sensible a quimioterapia, sería recomendable la terapia neoadyuvante (I,B) <sup>(35)</sup>. Esta modalidad se ha incrementado en los tumores HER2 positivo y TN <sup>(36)</sup>.

Pacientes con tumores >2 cm y ganglios axilares positivos deberían someterse a tratamiento de inducción con régimen estándar antraciclinas, taxanos) (Categoría II A) Mastectomía sería considerada por el tamaño del tumor (en relación con el tamaño de la mama), multicentricidad, no lograr márgenes negativos después de múltiples resecciones, radiación previa a pared torácica/mama, elección de la paciente y mama inadecuada para preservación oncoplastica. Dependiendo del resultado tras terapia neoadyuvante la paciente podrá conservar la mama si el resultado ha sido satisfactorio; si no fue satisfactorio, la mastectomía con o sin reconstrucción sería la conducta recomendada (I, A) <sup>(35)</sup>.

En época de pandemia (Covid-19), coronavirus 2 (SARS-CoV-2) las guías publicadas en NEJM comparan conducta antes del COVID-19 <sup>(37)</sup>:

Estadio I: cirugía de inicio, luego quimioterapia adyuvante, con o sin radioterapia

Estadio II-III: quimioterapia de inducción, luego cirugía, con o sin radioterapia

### **Recomendaciones COVID-19:**

Estadio I: quimioterapia de inducción, luego cirugía, con o sin radioterapia

Estadio II-III: quimioterapia de inducción, luego cirugía, con o sin radioterapia

Para pacientes con tumores TN pequeños y no candidatas a quimioterapia la prioridad debería ser la cirugía. Según las decisiones institucionales y dependiendo de cada caso se decidiría entre cirugía de entrada vs., terapia de inducción.

En caso de CMTN con ganglios negativos, se recomendaría radioterapia total a la mama (WBRT) y regímenes de hipofraccionamiento. Ganglios positivos: después de cirugía conservadora o mastectomía considerar WBRT o radioterapia posmastectomía (PMRT) hipofraccionada <sup>(38)</sup>.

## QUIMIOTERAPIA

Es recomendable por la alta sensibilidad de los tumores TN y debería administrarse por 12 a 24 semanas (4 a 8 ciclos) <sup>(39)</sup>. Es evidente que el tratamiento estándar del TN es la quimioterapia primaria, con excelente respuesta.

Las guías de NCCN 2020 recomiendan quimioterapia de inducción a pacientes HER2 positivo y TN si tienen  $T \geq 2$  o  $N \geq 1$ . El tratamiento convencional con antraciclinas y taxanos sería la terapia estándar <sup>(7)</sup>.

Un meta-análisis (25 estudios y más de 4 000 pacientes) demostró mejoría significativa en SLE y SG en pacientes que obtuvieron RCP en relación con No PCR <sup>(40)</sup>. La asociación entre RCP y resultados a largo plazo fue más fuerte en el subtipo TN como lo expresó la supervivencia libre de eventos. En este trabajo RCP tiene valor pronóstico; no demostró ser un marcador sustituto sobre SLE y SG <sup>(41)</sup>.

Tasas de RCP solo con quimioterapia son significativamente mayores (30 % a 40 %) que en los subtipos Luminal A o Luminal B. A pesar de esta tasa elevada de respuesta, la proporción de recaídas en enfermedad

TN es significativamente mayor que en los otros subtipos. Requerimos datos a largo plazo de SLE y SG para considerar validación de RCP como marcador subrogado deseable <sup>(42)</sup>.

Se ha propuesto el uso de agentes derivados del platino, dada la probable existencia de defectos en las vías de reparación del DNA mediadas a través de BCRA1 <sup>(43, 44)</sup>. El carboplatino aumentó las tasas de respuesta en pacientes sin mutaciones BRCA1 y BRCA2 sin incrementar la elevada tasa RCP de portadores de la mutación BRCA1 y BRCA2 <sup>(45)</sup>.

Regímenes con platino han aumentado la RCP en TN y se sugiere su inclusión especialmente en la neoadyuvancia de pacientes con mutación BRCA1/2, RAD o antecedentes familiares de CM u ovario. Categoría I, B <sup>(46)</sup>. ESMO recomienda sales de platino como Categoría I, C para casos con mutaciones deletéreas BRCA1/2. Aunque estos estudios muestran que se ha acentuado la respuesta completa patológica después de tratamiento con sales de platino, los resultados a largo plazo son contradictorios, especialmente en pacientes con mutaciones BRCA1/2 <sup>(35)</sup>. Guías de NCCN incluyen platino (cisplatino y carboplatino) como alternativa para pacientes con tumores TN metastásicos y recurrentes con mutaciones de la línea germinal BRCA1/2 <sup>(7)</sup>.

En adyuvancia un estudio chino en 647 pacientes comparó 6 ciclos de carboplatino+paclitaxel con 3 ciclos de ciclofosfamida, epirubicina y fluoracilo seguidos de docetaxel por 3 ciclos más (3CEFà3Docetaxel). SLE fue significativamente mayor en el grupo tratado con carboplatino+paclitaxel. No se alcanzaron valores significativos en SG <sup>(47)</sup>.

En CMTN, asociar bevacizumab a algunos quimioterápicos de primera o segunda línea mejora modestamente el tiempo a la progresión y las tasas de respuesta pero no incrementan la SG. Otras drogas como antimetabolitos (capecitabina y gemcitabina), inhibidores de microtúbulos (vinorelbina y eribulina) están incluidas entre los agentes preferidos para TN <sup>(7)</sup>.

Un metanálisis de 36 480 pacientes demostró que en TN la adyuvancia ofrece mejor SG que el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, en presencia de RCP en enfermedad TN, la terapia de inducción se asocia con mejoría significativa en SLE y SG <sup>(48)</sup>. En ausencia de respuesta completa patológica después de 4-8 ciclos con antraciclinas y taxanos hay evidencia de que la capecitabina (6-8 ciclos) proporciona ventajas en la SLE y SG en pacientes HER2 negativo y enfermedad residual comprobada <sup>(49)</sup>.

El estudio CREATE-X presenta resultados favorables en SLE cuando tras neoadyuvancia se detecta enfermedad residual en pacientes HER2 positivo o TN y se indica terapia con capecitabina <sup>(50)</sup>.

En pacientes TN en estadios iniciales previamente tratados con QT estándar se estudió el rol de capecitabina extendida adyuvante. No hubo incremento significativo en SLE. Pareciera que los pacientes con fenotipo no basal obtenían mayor beneficio con la capecitabina en SLE y SG, aunque esto requerirá una validación adicional <sup>(51)</sup>.

En ASCO 2020 Wang y col., mostraron resultados de capecitabina a dosis metronómicas por un año en pacientes con CMTN y enfermedad operable tratadas previamente con régimen estándar. La SLE fue significativamente superior en este subgrupo de pacientes y el esquema seguro y bien tolerado <sup>(52)</sup>.

## OTRAS OPCIONES PARA CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO LOCALMENTE AVANZADO

El esquema estándar para pacientes con CMTN localmente avanzado debe incluir antraciclinas y taxanos.

La indicación de quimioterapia en pacientes con estadios avanzados que han recibido antraciclinas con o sin taxanos en tratamiento neoadyuvante estaría basada en regímenes con sales de platino <sup>(53)</sup>. En un metanálisis la respuesta completa patológica resultó significativamente mayor en TN 28,9 % comparado con los no TN (12,5 %) tras terapia neoadyuvante <sup>(54)</sup>.

Si se sospecha de cáncer hereditario y no se ha determinado BRCA1/2 mutado y la paciente desea conocer su estatus genético, en este caso se pudiera indicar la plataforma multigénica que cumpla con el estándar internacional. Un especialista en consejo genético debería estar incluido en este delicado mecanismo <sup>(55)</sup>.

Combinar el durvalumab (inhibidor de punto de control), olaparib (inhibidor de PARP) y paclitaxel (taxano) + doxorubicina + ciclofosfamida en neoadyuvancia ha mejorado la RCP comparado con paclitaxel + doxorubicina + ciclofosfamida. Los pacientes en este estudio tenían alto riesgo, HER2 negativo, estadio II/III y se incluyeron mujeres con enfermedad TN <sup>(56)</sup>.

## ¿QUÉ TERAPIA NOVEDOSA TENEMOS PARA CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO?

No contamos con la extensa lista descrita para RH positivo y HER2 positivo y sus numerosos estudios en proceso.

Pudiéramos decir que estamos en presencia de una patología muy heterogénea cuya investigación en terapéutica arroja, al menos, dos diseños importantes:

1. Inmunoterapia: atezolizumab, pembrolizumab y durvalumab entre los inmunoterápicos indicados.
2. Inhibidores de PARP: olaparib, talazoparib entre otros

### 1. Inmunoterapia

Hasta el presente se han obtenido resultados interesantes en cuanto a supervivencia y efectos adversos diversos que requieren protocolos muy específicos. Por ejemplo, si se presentaran valores bajos de TSH debe consultarse si se continua el medicamento, monitoreo de TSH, asociar levotiroxina, suspender medicamento; cada grado de compromiso tiene su conducta específica. En la inmunoterapia debemos estar alerta además con hepatitis autoinmune, neumonitis, colitis, dermatitis, neuropatía, meningitis o encefalitis. En presencia de infección actual por COVID-19 se difiere la inmunoterapia y se evitarían los medicamentos que pudieran provocar neumonitis.

En enfermedad TN es importante evaluar el estatus de PDL1 para identificar posibles beneficiarias de esquemas basados en inmunoterapia. Por supuesto, requerimos más información que nos permita configurar los grupos TN que tendrían mayor ventaja de estos tratamientos <sup>(55)</sup>.

La expresión de PD-L1 (ligando de muerte celular programada) significa que esta proteína asiste a la célula tumoral actuando como punto de control para que no sea objeto de ataque inmunológico, es decir, la preserva; por esta razón debemos inhibir PD-L1 (inhibir el punto de control).

En el estudio IMpassion130 se asoció atezolizumab, inhibidor del punto de control PD-L1, con nab-paclitaxel. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente superior comparado con las que recibieron solo monoterapia, siendo el grupo más beneficiado las que presentaron >1 % de expresión de PD-L1. La dupla Atezolizumab + nabP no fue significativamente superior en SG a Placebo + nabP en la población ITT del estudio IMpassion130; se observó un beneficio clínicamente significativo en SG en los pacientes con PD-L1 + (incremento de 7,5 meses en SG) <sup>(56)</sup>.

La combinación en primera línea del estudio fase 3 atezolizumab plus paclitaxel vs., paclitaxel monoterapia para CMTN irreseccable, localmente avanzado o metastásico (IMpassion131) no obtuvo ventaja significativa en la mediana de SLP. En septiembre 2020 FDA advirtió que este estudio no alcanzó los parámetros SLP y SG en la rama atezolizumab+paclitaxel PD-L1 positivo en relación con resultados de paclitaxel + placebo. Por esta razón la combinación no será recomendada en CM. Sin embargo, atezolizumab + abraxane ya ha sido aprobada para pacientes con enfermedad metastásica TN cuyos tumores expresan PD-L1 (determinado por una prueba aprobada por la FDA) <sup>(57)</sup>.

IMpassion031 presenta resultados sobre neoadyuvancia combinando atezolizumab con nab-paclitaxel + esquema basado en antraciclinas en CMTN estadios II-III: mejoría significativa en RCP y eventos adversos 3-4 balanceados con la rama placebo más quimioterapia. Valor de PD-L1 no influyó en este resultado <sup>(58)</sup>.

En estadios iniciales pacientes tratadas con pembrolizumab y quimioterapia estándar tuvieron una proporción de RCP significativamente superior a los que recibieron quimioterapia y placebo aún en pacientes con expresión baja de PD-L1; sin eventos inesperados <sup>(59)</sup>.

En casos de recurrencia local, enfermedad inoperable o metastásica, expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) y sin tratamiento previo, pembrolizumab en combinación con diversos acompañantes antineoplásicos demostró mejoría significativa en SLP vs., quimioterapia sola. La combinación fue bien tolerada en general, según el estudio KEYNOTE-355 <sup>(60)</sup>.

Otra alternativa para pacientes con CMTN, ganglios linfáticos positivos, pocas líneas previas de terapia y masa tumoral moderada es la combinación del anti-PD1 Pembrolizumab con Eribulina, un inhibidor sintético de micro-túbulos, con actividad antimetabólica. La dupla mejoró la tasa de respuesta y supervivencia y la toxicidad fue comparable a cualquiera de los tratamientos con monoterapia <sup>(61)</sup>.

## 2. Inhibidores de PARP

Las proteínas supresoras de tumores producidas por BRCA1 y BRCA2 intervienen en la reparación de ADN dañado. Las mutaciones en BRCA ocasionan hasta el 80 % de cáncer de mama hereditario y también el 10 % de cáncer de mama en general.

El complejo enzimático PARP interviene en la reparación de ADN vía escisión de bases (en células tumorales y sanas). La inhibición de estas enzimas impide reparar el daño del ADN interrumpiendo la replicación y complicando la supervivencia de las células cancerosas.

Los TN tienen una proporción de pacientes con BRCA mutado por tanto requieren inhibir la reparación de ADN; estas pacientes TN con BRCA mutado tienen aún más dificultad de sobrevivir al daño del ADN.

En CMTN con mutación BRCA1/2 previamente tratado con antraciclinas (con o sin taxanos), una opción serían los inhibidores de PARP: olaparib y talazoparib, con significativa respuesta en SLP en pacientes con CM avanzado y mutación BRCA1/2. SG no se ha alcanzado. Favorable perfil de toxicidad y mejoría en la calidad de vida <sup>(62)</sup>.

La monoterapia con olaparib mostró ventaja significativa en SLP en pacientes con CM metastásico HER2 negativo y mutación germinal BRCA <sup>(63)</sup>. Olaparib ha sido aprobado por FDA para pacientes con CM metastásico HER2 negativo, mutación de la línea germinal en el gen BRCA y previamente tratados <sup>(64)</sup>.

Talazoparib es un inhibidor de PARP indicado para pacientes con CM metastásico o localmente avanzado, y BRCA (gBRCAm) mutado en línea germinal; perfil de toxicidad aceptable y activo en pacientes con metástasis cerebrales y previamente expuestos a platino <sup>(66)</sup>. Aprobado por FDA para pacientes con mutación germinal BRCA1/2 <sup>(65)</sup>.

## ¿TIENE ALGÚN IMPACTO LA CARGA MUTACIONAL EN LA TASA DE RESPUESTA DE PACIENTES CON TN METASTÁSICO TRATADAS CON INMUNOTERAPIA?

Las pacientes con carga de mutaciones tumorales  $> 10$  mut / Mb presentaron una mejor tasa de respuesta objetiva con pembrolizumab en relación a la rama de quimioterapia. Con  $< 10$  mut / megabase de ADN tumoral (Mb) la respuesta objetiva para la rama pembrolizumab fue similar a la rama de quimioterapia. Se evaluó la carga mutacional del tumor (TMB) en pacientes TN metastásico con tratamientos previos comparando pembrolizumab con quimioterapia. La tasa de respuesta objetiva fue del 14,3 % con pembrolizumab y del 8,3 % con quimioterapia. Se sugiere una posible asociación entre la carga mutacional del tumor y el beneficio clínico con pembrolizumab <sup>(66)</sup>.

## OTRAS DROGAS Y COMBINACIONES

1. Pacientes TN con mutación de BRCA recibieron combinación de inhibidor de PARP (Olaparib) y un inhibidor de PD-L1 (durvalumab). El control de enfermedad fue de 80 % a los tres meses. Se requieren estudios adicionales e identificación de marcadores para determinar el efecto de esta combinación <sup>(67)</sup>.

2. Sacituzumab govitecan: anticuerpo monoclonal humanizado, conjugado con SN-38 dirigido contra el antígeno 2 ubicado en la superficie celular del trofoblasto humano (Trop-2). Una vez unido a la proteína Trop-2, el conjugado se incorpora en la célula tumoral, se desprende el quimioterápico SN-38 quién eliminará a la célula maligna. Dirigido a pacientes TN con enfermedad metastásica y al menos dos líneas previas de tratamiento <sup>(68)</sup>. Aprobado por FDA <sup>(69)</sup>. En ESMO 2020 se demostró diferencia significativa en SLP y SG con este anticuerpo en TN metastásico y con progresión después de varias líneas de tratamiento (eribulina, vinorelbina, gemcitabina o capecitabina). Efectos adversos como diarrea y neutropenia son más frecuentes con Sacituzumab en relación a los otros antineoplásicos. En general, toxicidad manejable <sup>(70)</sup>.

### 3. Anti-andrógenos

El CMTN metastásico y localmente avanzado serían un blanco potencial para bloqueo de RA. Este marcador aún no se ha estandarizado para su uso rutinario. No ha sido recomendado de rutina en la evaluación de pacientes con cáncer avanzado TN. Existe controversia acerca del uso de anti-andrógenos en pacientes con enfermedad TN y varias líneas de tratamiento <sup>(71)</sup>.

La expresión de RA en el subtipo molecular LAR es mayor que en TNBC no LAR. Este subgrupo RA+ no responde bien a quimioterapia. LAR se asocia con Ki-67 bajo y pudiera ser esta la razón de respuesta pobre a quimioterapia. La expresión EGFR permite estratificar tres grupos de riesgo: bajo riesgo (RA+ EGFR-) mejor pronóstico y susceptible a terapias anti-andrógeno; alto riesgo (AR-EGFR+) peor pronóstico y candidato a quimioterapia y, riesgo intermedio (AR+EGFR+ y AR-EGFR-); estos grupos pronósticos y predictivos necesitarían validarse aún más con estudios prospectivos <sup>(72)</sup>.

En presencia de RA positivo existiría una alternativa apoyada por varios estudios: Enzalutamida y bicalutamida. Terapia antiandrogénica benefició a pacientes con tumores apocrinos moleculares y, enzalutamida fue clínicamente activa y bien tolerada en pacientes CMTN RA+ avanzado <sup>(73, 74)</sup>. Según Traina y col., prevalencia encontrada de AR fue de 47 % (firma genética); enzalutamida pudiera representar una nueva opción terapéutica en enfermedad avanzada TN <sup>(75)</sup>.

Posteriormente tendremos resultados sobre la combinación del bloqueador de RA enobosarm (modulador selectivo de RA) con pembrolizumab -NCT02971761- <sup>(76)</sup>.

## FUTURO

### · Inhibidores de la vía PI3K

IPAT (ipatasertib) Inhibidor oral de AKT - vía PIK3CA/AKT1/PTEN - combinado con paclitaxel demuestra mejoría en SLP y tendencia favorable en SG en relación a la combinación paclitaxel + placebo <sup>(77)</sup>.

### · ADN tumoral circulante como predictor de resultados tras neoadyuvancia

Detección de material tumoral circulante en TN en estadios iniciales después de tratamiento neoadyuvante pudiera ser predictivo de recurrencia y contribuiría a la estratificación para futuros ensayos de tratamiento preoperatorio. Los pacientes con ADNct (ADN tumoral circulante) positivo presentaron probabilidad tres veces mayor de recurrencia de enfermedad a distancia en relación con los pacientes con ADNct negativo <sup>(78)</sup>.

· Esquemas con antraciclina como terapia estándar en cáncer de mama triple negativo ¿Se buscará una alternativa?

Regímenes basados en antraciclinas se han asociado con disminución en la supervivencia libre de eventos, SLE y SG aún después de ajustes por características clínicas de alto riesgo <sup>(79)</sup>.

## DISCUSIÓN

Ciertamente la enfermedad TN es un grupo heterógeno de entidades con características propias en cuanto a subtipos histológicos y moleculares se refiere y aún sin terapia dirigida a blancos específicos. Algunos marcadores como BRCA y PD-L1 pudieran tener implicación terapéutica. Existe una variedad de estrategias con nuevas combinaciones, dirigidas a pacientes con mutación BRCA (Inhibidores de PARP) nuevos esquemas con inmunoterapia más quimioterapia y, anticuerpos conjugados; las tres modalidades han sido aprobadas por FDA. Inhibidores de PI3k representan otra línea de investigación.

### Recomendaciones

- Pacientes con deberían ser informadas acerca del pronóstico y ausencia de beneficios de las terapias dirigidas a receptores hormonales y proteína HER2.
- Indicar marcadores recomendados por guías internacionales, especialmente cuando impactan el tratamiento.
- Considerar, de acuerdo a la disponibilidad en cada región, la inclusión de pacientes con cáncer metastásico TN en ensayos clínicos.

## REFERENCIAS

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast Cancer. *Imprimaciones Nat Rev Dis*. 2019;5(1):66.
3. Caglevic C, Anabalón J, Soza C, Milla E, Gaete F, Carrasco AM, et al. Triple-negative breast cancer: The reality in Chile and in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:893. doi:10.3332/ecancer.2019.893
4. Hercules SM, Hercules JC, Ansari A, Date SA, Skeete HA, Smith SP, et al. High Triple-Negative breast cancer prevalence and aggressive prognostic factors in Barbadian women with breast cancer. *Cancer*. 2020;126(10):2217-2224.
5. Ma H, Ursin G, Xu X, Lee E, Togawa K, Duan L, et al. Reproductive factors and the risk of triple-negative breast cancer in white women and African-American women: A pooled analysis. *Res cáncer de mama*. 2017;1(1):6. doi: 10.1186 / s13058-016-0799-9.
6. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Res cancer de mama*. 2020;22(1):61 doi: 10.1186 / s13058-020-01296-5.
7. National Comprehensive Cancer Network. (NCCN.) Guidelines. Breast Cancer. Version 4.2020, 05/08/20. 2020. Disponible en: URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/)
8. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Shen K. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(3):957-967.
9. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred C, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemically testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2784-2795.
10. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane L, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:3997-4013.

11. Mills MN, Yang GQ, Oliver DE, Liveringhouse CL, Ahmed KA, Orman A, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: A National Cancer Centre Database analysis *Eur J Cancer*. 2018;98:48-58.
12. Hong-Ye Liao, Wen-Wen Zhang, Jia-Yuan Sun, Feng-Yan Li, Zhen-Yu He, San-Gang Wu. The clinic pathological features and survival outcomes of different histological subtypes in Triple-negative breast cancer. *J Cancer*. 2018;9(2):296-303.
13. Narayan P, Wahby S, Gao JJ, Amiri-Kordestani L, Ibrahim A, Bloomquist E, et al. FDA Approval Summary: Atezolizumab plus paclitaxel protein-bound for the treatment of patients with advanced or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2020;26(10):2284-2289.
14. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St Gallen 2013 (St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):102-109
15. Palma G, Frasci G, Chirico A, Esposito E, Siani C, Saturnino C, et al. Triple negative breast cancer: Looking for the missing link between biology and treatments. *Oncotarget*. 2015;6(29):26560-26574.
16. 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.
17. Yin L, Duan J, Bian X, Shi CY. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):61.
18. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua S, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of Triple-Negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(7):1688-1698.
19. Lopes da Silva J, Cardoso Nunes NC, Izetti P, Gomes de Mesquita G, Melo A. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102855.
20. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care*. 2019;14:103-110
21. Loi S, Drubay D, Adams S, Pruneri G, Francis P, Lacroix-Triki M, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: A pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2019;37(7):559-569.
22. Wolff AC, Hale Hammond ME, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett J, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-2122.
23. Fernández A, Reigosa A, Saldivia F, Castillo L, Castro J. Prognostic value of the Ki-67 proliferation index in patients with triple negative breast carcinoma. Preliminary report. *Invest Clin*. 2020;61(2):124-131.
24. Ilie SM, Bacinschi XE, Botnariuc I, Anghel RM. Potential clinically useful prognostic biomarkers in triple-negative breast cancer: Preliminary results of a retrospective analysis. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2018;10:177-194
25. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Muzzammil M, Parwez JA, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):605.
26. Emborgo TS, Saporito D, Muse KI, Gutierrez Barrera AM, Litton JK, Lu KH, et al. Prospective evaluation of universal BRCA testing for women with Triple-Negative breast cancer. *JNCI CancerSpectr*. 2020 4(2):pkaa002
27. Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Grusfeld A, Siedlecki J, et al. Effects of BRCA germline mutations on Triple-Negative breast cancer prognosis. *J Oncol*. 2020;2020:8545643.
28. Newman LA, Reis-Filho JS, Morrow M, Carey LA, King TA. "The 2014 society of Surgical Oncology Susan G. Komen for the cure Symposium: triple-negative breast cancer," *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):874-882.
29. Dogan BE, Turnbull LW. Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23 (Suppl 6):vi23-vi29
30. Du HY, Lin BR, Huang DP. Ultrasonographic findings of triple-negative breast cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):10040-10043.
31. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography*. 2016;35(4):281-288.

32. Bae MS, Shin SU, Ryu HS, Han W, Im SA, Park IA, et al. Pretreatment MR imaging features of triple-negative breast cancer: Association with response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *Radiology*. 2016;281(2):392-400.
33. Candelaria RP, Adrada BE, Wei W, Thompson AM, Santiago L, Lane DL, et al. Imaging features of triple-negative breast cancers according to androgen receptor status. *European J Radiology*. 2019;114:167-174.
34. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1194-1220.
35. Murphy BL, Day CN, Hoskin TL, Habermann EB, Boughey JC. Neoadjuvant chemotherapy use in breast cancer is greatest in excellent responders: Triple-Negative and HER2+ Subtypes. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2241-2248
36. Spring LM, Specht MC, Jimenez RB, Isakoff SJ, Wang GX, Li A, et al. Case 22-2020: A 62-year-old woman with early breast cancer during the Covid-19 pandemic. *N Engl J Med*. 2020; 383:262-272.
37. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Shawna C Willey SC, Burstein H, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181:487-497.
38. Park YH, Senkus-Konefka E, Im S-A, Pentheroudakis G, Saji S, Gupta S, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with early breast cancer: A KSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, ISMPO, JSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2020;31(4):451-469.
39. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortés J, Ramsey S, et al. Association of pathological complete response with long-term survival outcomes in Triple-Negative breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Res September*. 14 2020 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1792
40. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, Woolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.
41. Davis AA, Gradishar WJ. Novel neoadjuvant treatment strategies for Triple-Negative breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2020;34(5):176-182.
42. vonMinckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):747-756
43. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, 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(1):13-21.
44. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1378-1385.
45. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: Esmo Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;(Suppl 5):v8-30.
46. Yu KD, Fu-Gui Ye, Min He, Fan L, Ma D, Mo M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with Triple-Negative breast cancer: A Phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2020;6: 1390-1396.
47. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im Y, Lee E, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159.
48. Pusztai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of Triple-Negative and HER2-positive, early-Stage breast cancers. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):e390-e396
49. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III trial of adjuvant capecitabine after standard neo-/adjuvant chemotherapy in patients with early Triple-Negative breast cancer (GEICAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol*. 2020;38(3):203-213.

50. Wang X, Wang S-S, Huang H, Cai L, Peng R-J, Zhao L, Lin J, et al. Phase III trial of metronomic capecitabine maintenance after standard treatment in operable triple-negative breast cancer (SYSUCC-001). *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl 15):507.
51. Cardoso F, Senkus E, Costa AE, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* (2018);29:1634-1657.
52. Wu K, Yang Q, Liu Y, Wu A, Yang Z. Meta-analysis on the association between pathologic complete response and triple-negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2014;12:95
53. Paterson R, Phillips KA. Genetic testing in women with breast cancer: Implications for treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(11):991-1002.
54. Puztai L. Evaluation of durvalumab in combination with olaparib and paclitaxel in high-risk Her2 negative stage II/III breast cancer: Results from the I-SPY2 trial. 2020 AACR Virtual Annual Meeting. Abstract CT011. Presented April 27,2020
55. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios C, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab- Paclitaxel in advanced Triple -Negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-2121
56. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Dieras VC, Iwata H, Loi S, et al. LBA16 IMpassion130: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31:S1148
57. FDA alerts health care professionals and oncology clinical investigators about efficacy and potential safety concerns with atezolizumab in combination with paclitaxel for treatment of breast cancer. News release. FDA. Consultado septiembre 08, 2020. Disponible en: URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-and>
58. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, 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, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10257):1090-1100.
59. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel SM, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early Triple-Negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810-821.
60. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Mastura Y, et al. KEYNOTE-35: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl 15):abstr 1000
61. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani V, Savulsky C, Olivo M, Aktan G, et al. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Abstract PD6-13. *Cancer Research.* 2018;78(Suppl 4):PD6-13-PD6-13
62. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu Binghe, Domchek SM, Masuda M, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523-533
63. US Food and Drug Administration: FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer. Disponible en: URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer> Consultado: julio 6, 2018
64. Exman P, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Evidence to date: Talazoparib in the treatment of breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2019;12:5177-5187.
65. US Food and Drug Administration. FDA approves talazoparib for gBRCAm HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer. Disponible en: URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-talazoparib-gbrcam-her2-negative-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer>. Consultado: enero 17 2019
66. Winer EP, Lipatov O, Seock-Ah Im, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with pembrolizumab (pembro) versus chemotherapy (chemo)

- in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from KEYNOTE-119. *J Clin Oncol.* 2020;38, (Suppl 15):S1013.
67. Domchek SM, Postel-Vinay S, Seock-Ah Im, Park YH, Delord JP, Antoine Italiano A, et al. Olaparib and Durvalumab in Patients With Germline BRCA-Mutated Metastatic Breast Cancer (MEDIOLA): An open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1155-1164.
  68. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond J, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in refractory metastatic Triple-Negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(8):741-751
  69. Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. *Drugs.* 2020;80(10):1019-1025.
  70. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (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):S1142-1215.
  71. Barton VN, Gordon MA, Richer JK, Elias A. Anti-androgen therapy in triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncolog.* 2016;8(4):305-308.
  72. Astvatsaturyan K, Yue Y, Walts AE, Bose S. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinic-pathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One.* 2018;13(6):e0197827. doi:10.1371/journal.pone.0197827
  73. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghatchian M, Dalenc F, Mailliez A, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol.* 2016;27(5):812-818.
  74. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):884-890.
  75. Traina TA, Miller K, Yardley DA, O'Shaughnessy J, Cortes J, Awada A, et al. Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl 15):S1003
  76. Vikas P, Borchering N, Zhang W. The clinical promise of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2018;10: 6823-6833.
  77. Dent R, Antunes De Melo e Oliveira AM, Isakoff SJ, Im S-A, Spié M. et al. 139O -Final results of the double-blind placebo (PBO)-controlled randomised phase II LOTUS trial of first-line ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol.* 2020;31 (Suppl 2): S62-82. 10.1016/annonc/annonc122
  78. Radovich M, Jiang G, Chitanbar C, Nanda R, Falkson C, Lynce F, et al. Association of circulating tumor DNA after neoadjuvant chemotherapy is significantly associated with disease recurrence in early-stage triple-negative breast cancer: Preplanned correlative results from clinical trial BRE12-158. *Cancer Res.* 2020;6(9):1410-1420.
  79. Wellmann RM, Ghafouri SN, McAndrew NP, Hurvitz SA. Chemotherapy-related outcomes in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl 15): e12049.