

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Presente y futuro del cáncer de seno HER2 positivo y Triple negativo

Present and future of HER2 positive and Triple negative breast cancer

William Armando Mantilla Duran¹, Paolo Tarantino^{2,3}

1. Unidad Funcional de Cáncer de Seno, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.
3. Universidad de Milán, Milán, Italia.

Resumen

El cáncer de seno (BC) es la enfermedad más frecuente a nivel global y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. Desde el año 1990 se ha observado un aumento de BC por su sigla en inglés; sin embargo, en Colombia, la supervivencia a 5 años sigue siendo baja. El entendimiento de los subtipos de cáncer y su terapéutica individual puede significar una oportunidad para mejorar el pronóstico de esta enfermedad en el país. Dentro de los subtipos descritos hay 2 que requieren una revisión en detalle: el subtipo HER2 positivo, un subtipo con alto riesgo de recaída, que con la introducción de tratamiento dirigido antiHER2 se convirtió en un ejemplo del tratamiento personalizado en cáncer, y el cáncer de seno triple negativo (TNBC), un grupo de tumores del seno que comparten una característica fenotípica común (la ausencia de expresión de HR y HER2) que tenía un Pronóstico pobre, con pocas opciones de tratamiento dirigido. La introducción de los anticuerpos monoclonales (MoAB por su sigla en inglés) significó un cambio en el paradigma terapéutico del BC HER2 positivo, mientras la introducción de medicamentos de inmunoterapia está cambiando la terapéutica del TNBC. Sin embargo, en ambos subtipos la aparición de anticuerpos conjugados con medicamentos supone un nuevo modelo terapéutico y una ventana de oportunidad para responder a las necesidades terapéuticas específicas para cada subgrupo.

Recibido:
Noviembre 1, 2023

Aceptado:
Noviembre 15, 2023

Correspondencia:
wmantilla@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2314

Palabras clave: Cáncer de seno; Her2; Anticuerpo monoclonal; Cáncer de seno triple negativo; Tratamiento dirigido; Medicina de precisión.

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common disease globally and the second cause of cancer-related death. Since 1990, a decrease in BC-related mortality has been observed. However, in Colombia, 5-year survival remains low. Understanding the subtypes of cancer and their therapy may mean an opportunity to improve the prognosis of this disease in the country. Among the subtypes described, there are two that require a detailed review: the HER2-positive subtype, a subtype with a high risk of relapse, which, with the introduction of targeted anti-HER2 treatment, became an example of personalized therapy in cancer, and breast cancer. Triple-negative breast (TNBC) is a group of breast tumors sharing a common phenotypic feature (the absence of HR and HER2 expression) that until recently had a poor prognosis with few targeted treatment options. The introduction of monoclonal antibodies (MoAB) meant a change in the therapeutic paradigm of HER2 positive BC, while the introduction of immunotherapy medications is changing the therapeutics of TNBC; however, in both subtypes, the appearance of antibodies conjugated with drugs represents a new therapeutic model and a window of opportunity to respond to the specific therapeutic needs of each subgroup.

Keywords: Breast cancer; Her2; Monoclonal antibody; Triple-negative breast cancer; Targeted therapy; Precision medicine.

Introducción

El cáncer de seno BC, por su sigla en inglés, es la enfermedad más frecuente a nivel global, con una incidencia estimada ajustada por edad (ASR) para el año 2020 de 47,3 casos por cada 100.000 habitantes. Adicionalmente es la principal segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel global, con una ASR de 13,6 muertes por cada 100.000 habitantes, lo cual significó cerca de 685.000 muertes durante el año 2020. De estas muertes, 497.000 se presentaron en países de ingresos bajos o medios (Según la definición del banco mundial) Correspondientes al 72 % del total de muertes globales (1).

Desde el año 1990 se ha observado una disminución de la mortalidad relacionada con cáncer de seno; esta disminución es más marcada en países de ingresos altos, mientras en los de ingresos bajos la mortalidad se ha mantenido estable o, en algunos casos, ha incrementado. Es importante analizar la situación de Colombia, en donde, según el registro poblacional

de cáncer de Cali, se ha presentado una disminución de la mortalidad relacionada con BC desde el año 2000, con un ASR de 15,6 a 13,4 muertes por cada 100.000 habitantes en el 2014 (2). No obstante, la supervivencia esperada a 5 años fue de 74,4 % para el mismo periodo, ubicando a Colombia como uno de los países con una de las más bajas supervivencias esperadas a 5 años del continente (3).

Se han postulado múltiples razones para la disminución de la mortalidad relacionada con BC, siendo probablemente las cuatro principales: (4-7).

1. El incremento en el conocimiento público de la enfermedad (Awareness), lo que ha llevado a una búsqueda activa de diagnóstico y atención médica.
2. Las estrategias de diagnóstico temprano que mejoran el pronóstico del cáncer al permitir su diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad.

3. Los avances en el tratamiento han permitido ofrecer tratamientos altamente efectivos y multimodales a las pacientes con cáncer de seno.
4. La investigación en cáncer, que ha sido la responsable de al menos 2 de los avances mencionados anteriormente y que han permitido un mejor entendimiento de la biología molecular del cáncer, facilitando la administración de terapias dirigidas, aumentando su efectividad y disminuyendo el riesgo de toxicidades innecesarias en grupos que no obtendrían beneficio de ciertas intervenciones terapéuticas.

Dentro de los grandes avances de los últimos 30 años es importante destacar el entendimiento de la biología molecular del cáncer, que ha permitido la clasificación del BC en al menos 3 subgrupos de relevancia clínica; los tumores con receptores hormonales (HR por sus siglas en inglés) positivos (caracterizados por la expresión nuclear de receptor de estrógenos y/o progestágenos), los tumores con sobre expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), y el subgrupo triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) caracterizado por la ausencia de expresión de HR y ausencia de sobre expresión de HER2. El aporte de Perou y Cols (8) fue vital para entender que las características de expresión por inmunohistoquímica se correlacionan con tumores con comportamientos biológicos diferentes desde el punto de vista de expresión de RNA (subtipos intrínsecos), lo cual sentó las bases para el tratamiento personalizado en BC. Perou y Cols., describieron 5 subtipos intrínsecos: Luminal A (LA), Luminal B (LB), HER2 enrich (HER2), Basal Like (BL) y Normal Like (NL), y más adelante, Sotiriou y Cols. (9) correlacionaron los perfiles de expresión genómica con la expresión de inmunohistoquímica, demostrando que, la correlación entre expresión por inmunohistoquímica no siempre es concordante al perfil de expresión genómica, y ahondando más en el concepto de heterogeneidad tumoral.

Desde entonces, múltiples estudios han evaluado la correlación entre la genómica, transcriptómica y proteómica, concluyendo que, la clasificación

por expresión de RNA tiene una alta correlación con los subtipos identificados por genómica o proteómica (10), y que la correlación entre subtipos intrínsecos y expresión por inmunohistoquímica varía entre 55 y 85 % dependiendo del subtipo analizado (11,12). La **Tabla 1** resume la variabilidad entre la clasificación por subtipo intrínseco y por expresión IHQ.

Dentro de los subtipos descritos hay dos que requieren una revisión en detalle: el subtipo HER2 positivo, por tratarse de un subtipo con alto riesgo de recaída, que con la introducción de tratamiento dirigido antiHER2 se convirtió en un ejemplo del tratamiento personalizado en cáncer, y el TNBC, un grupo de tumores del seno que comparten una característica fenotípica común (la ausencia de expresión de HR y HER2) con un comportamiento clínico heterogéneo, con factores de riesgo no claramente identificados, con un pronóstico pobre (con el peor pronóstico entre todos los subtipos de BC) y hasta hace poco, con pocas opciones de tratamiento dirigido, lo que constituye este subtipo de BC en una necesidad médica insatisfecha.

Cáncer de seno HER2 positivo

El BC HER2 positivo es un subtipo de cáncer caracterizado por la sobre expresión en la membrana celular del receptor HER2, evaluada por IHQ y/o la amplificación del gen HER2/neu evaluada por técnica de fluorescencia *in situ* (FISH) o hibridación *in situ* (ISH) (13) y se presenta en aproximadamente el 15% de los casos de BC (14). El receptor HER2 es una proteína de membrana que actúa como un receptor de Tirosina kinasa tipo I (15) y su sobre-expresión está descrita de manera amplia como un mecanismo de supervivencia y proliferación en BC. Slamon y Cols. describieron el impacto pronóstico de la sobre-expresión de la proteína HER2, en su forma P185, en el pronóstico del cáncer. La sobre-expresión se produce principalmente por la presencia de múltiples copias del gen, que puede llevar a la presencia de 2 a 30 veces

Expresión IHQ	Subtipo Intrínseco			
	Luminal A (%)	Luminal B	HER2 enrich	Basal Like
HR positivo (n=781)	270 (45,7)	221 (39,4)	95 (12,2)	21 (2,7)
HER2 positivo (n=196)	10 (5,1)	45 (23)	137 (69,9)	4 (2)
HER2 positivo HR positivo (n=65)	3 (4,6)	23 (35,4)	39 (60)	0
HER2 positivo HR negativo (n=39)	0	7 (17,9)	30 (77)	2 (5,1)
TNBC	4 (3,9)	10 (9,9)	30 (29,7)	57 (56,4)

Tabla 1. Correlación entre clasificación por IHQ y subtipos intrínsecos.

la copia del gen, y hasta 2.000.000 de moléculas de la proteína expresadas en la membrana celular, lo cual contrasta con la concentración normal de moléculas contrasta entre 20.000 y 50.000 (16).

Receptor HER2 y vías de señalización

El receptor HER2 hace parte de la familia de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una familia de receptores ampliamente distribuida en las células epiteliales de múltiples órganos, con un papel importante en la transición epitelio mesénquima (17). El receptor de HER2 juega un papel importante en la diferenciación de la glándula mamaria en el estado postembrionario, incluyendo la pubertad y el embarazo, convirtiéndose en un proto-oncogen de relevancia en el cáncer de mama (18). Esta familia de receptores comparten una alta similitud de su estructura primaria, con un dominio extracelular conformado por 4 subdominios que tienen funciones de fijación del ligando (Subdominio I y III) y 2 subdominios ricos en cisteína con funciones de dimerización (Subdominio

II y IV), lo cual les permite formar homodímeros o heterodímeros (19); usualmente los receptores de la familia de EGFR están en un estado de predimerización con una confirmación monomérica, la unión al ligando produce un cambio rotacional que conlleva a la dimerización. Sin embargo, el HER2 no tiene un ligando conocido, y su confirmación predimerización es similar a la de otros receptores de la familia del EGFR posterior a la unión con sus ligandos; por lo cual el HER2 funciona como un receptor que facilita la formación de heterodímeros y una vez se constituyen estos últimos, conllevan a un incremento en la afinidad del heterodímero con los ligandos de la unidad alterna al HER2 (20). Este mecanismo de heterodimerización genera una activación de vías de proliferación celular a través de la activación de la vía MAPK y de las vías de supervivencia celular y antiapoptosis a través de la vía de PI3K, además produce una activación de estas vías de manera sostenida, al aumentar la afinidad del heterodímero por su ligando, disminuyendo la velocidad de degradación del receptor por internalización, potenciando la fosforilación de segundos mensajeros (21). La **Figura 1** resume los mecanismos de señalización en BC HER2 positivo.

Evolución del tratamiento antiHER2

La sobre expresión de HER2 en BC se correlaciona con un pobre pronóstico, con un incremento en el riesgo de recaída y muerte asociada a BC en estadio tempranos, y a una supervivencia global (OS por sus siglas en inglés) y libre de progresión (PFS) inferiores en BC metastásico (22,23). La introducción en 1996 del anticuerpo monoclonal antiHER2 trastuzumab, conllevó a una mejoría en la PFS y en la OS en el contexto de enfermedad metastásica (24,25). En el estudio pivotal descrito por Slamon y cols. se observó una mediana de PFS (por sus siglas

en inglés) de 7,4 meses, lo cual señala la aparición de resistencia a trastuzumab después de algunos meses de tratamiento antiHER2 en el contexto de enfermedad metastásica. El beneficio observado en enfermedad metastásica conllevó a la introducción del tratamiento antiHER2 en el escenario adyuvante en combinación con esquemas de quimioterapia basadas en antraciclinas (doxorrubicina + ciclofosfámido seguido de paclitaxel + trastuzumab) o libre de antraciclinas (docetaxel + carboplatino + trastuzumab), observando beneficio en la supervivencia libre de recaída y OS, con una reducción del riesgo de recaída del 40% y muerte del 37% respectivamente

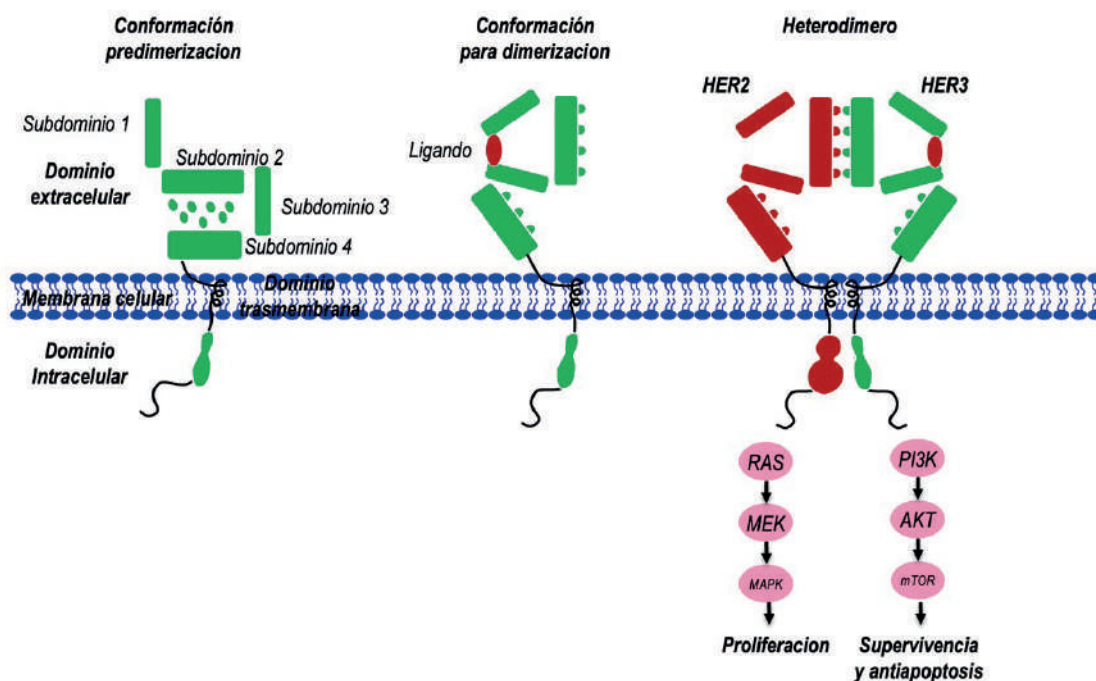


Figura 1. Mecanismos implicados en la señalización a través de HER2 (Adaptado de Yarden & Sliwkowski. Nat Rev Mol Cell Biol 2001;2:127–137).

La familia de receptores de EGFR usualmente están en una conformación predimerización, con 2 subdominios relacionados con unión al ligando (subdominio 1 y subdominio 3), la unión al ligando conlleva a un cambio estructural del receptor a una conformación que facilita la dimerización. El receptor HER2 tiene una conformación de dimerización basal, que facilita la heterodimerización con otros receptores de la familia del EGFR, aumenta la afinidad por ligandos y disminuye la velocidad de internalización del heterodímero, facilitando la señalización a través de la vía de MAPK y PI3K y estimulando la proliferación, supervivencia y señales antiapoptóticas. La alta concentración del receptor HER2 en el BC HER2 sobre-expresado facilita la heterodimerización y potencia la intensidad de la señal oncogénica, haciendo esta señalización independiente de un ligando.

(26). La terapia antiHER2 también se trasladó al escenario neoadyuvante, donde se observó beneficio en las tasas de respuesta patológica completa hasta del 43% (27). Pese a la optimización del tratamiento neoadyuvante, aún se observa un riesgo residual y los mecanismos de resistencia de recaída del 10-31% (28), lo que señala que existe un grupo de pacientes con BC no metastásico con resistencia al tratamiento antiHER2. La necesidad de continuar mejorando el pronóstico en los pacientes con BC temprano HER2 positivo, y la búsqueda de opciones curativas para los pacientes con enfermedad metastásica HER2 positivo han llevado a aprobación de múltiples tratamientos antiHER2 adicionales al trastuzumab, los cuales se clasifican en 3 familias de medicamentos: Anticuerpos monoclonales (MoABs por sus siglas en inglés): Pertuzumab (29-31), Margetuximab (32), inhibidores de tirosina kinasa (iTK): Lapatinib (33), Neratinib (34,35), Tucatinib (36), y Anticuerpos conjugados con drogas (ADC): TDM1 (37,38) y Trastuzumab Deruxtecan (TDXd) (39). A pesar de la introducción de nuevos tratamientos tanto en el escenario neoadyuvante como metastásico, se siguen presentando recaídas

en la enfermedad temprana, y la enfermedad metastásica es aún incurable en la mayoría de los casos; Es necesario entender los mecanismos de acción de los tratamientos actuales y los mecanismos de resistencia que permitan vislumbrar modelos futuros para el tratamiento antiHER2. La **Tabla 2** resume los medicamentos antiHER2 aprobados por las 2 principales agencias regulatorias globales y su escenario de aprobación.

Mecanismos de acción del tratamiento antiHER2

La señalización a través de HER2 induce activación de la vía *MAPK* y *PI3K*, induciendo proliferación, supervivencia y antiapoptosis, incrementando la afinidad de los heterodímeros por ligandos y disminuyendo la velocidad de internalización y degradación de los dímeros de receptores.

Los MoABs antiHER2 están diseñados para unirse al dominio extracelular del receptor HER2, en diferentes subdominios Trastuzumab y Margetuximab, MoABs, de tipo IgG1 se unen al subdominio

Medicamento	Neoadyuvancia	Adyuvancia	mBC	Referencia
Trastuzumab	Si	Si	Si	25, 26, 27
Pertuzumab	Si	Si (En compromiso ganglionar)	Si	29, 30, 31
Margetuximab	No	No	Si (4ta línea o posterior)	32
Lapatinib	No	No	Si (3ra línea o posterior)	33
Neratinib	No	Si (Adyuvancia Extendida)	Si (4ta línea o posterior)	34, 35
Tucatinib	No	No	Si (2da línea o posterior)	36
Trastuzumab Emtansina	No	Si (Enfermedad residual post-neoadyuvancia)	Si (2da línea o posterior)	37, 38
Trastuzumab Deruxtecan	No	No	Si (2da línea o posterior)	39

Tabla 2. Tratamientos antiHER2 disponibles e indicación de uso.

4, mientras Pertuzumab, un MoAB de tipo IgG1, se une al subdominio 2 a través de su porción FAB.

Su porción Fc activa la fracción C1 del complemento, induciendo citotoxicidad dependiente del complemento; adicionalmente, estimula el reclutamiento de células inmunes efectoras mediante la unión al receptor gama de la porción Fc (FcγR) induciendo citotoxicidad celular inducida por anticuerpos (40). La unión los MoABs al receptor HER2 también conlleva a un incremento en la internalización y degradación del complejo antígeno-anticuerpo, disminuyendo la concentración de membrana del HER2, y alterando la afinidad por ligandos de los heterodímeros de HER2 con otros miembros de la familia de receptores (41), al generar inestabilidad del heterodímero (Trastuzumab y Margetuximab) o inhibiendo la formación de heterodímeros (Pertuzumab). Todos los mecanismos de acción antes mencionados disminuyen la señalización por la vía de MAPK y PI3K, disminuyendo la supervivencia, la proliferación y la antiapoptosis.

Los iTKs son moléculas pequeñas que compiten por el sitio de unión del ATP en el dominio intracelular de los receptores de membrana tipo tirosina kinasa, al prevenir la unión del ATP, evitan la señalización de segundos mensajeros y la activación de vías de señalización intracelulares. Actualmente hay 3 iTKs aprobados para el tratamiento del BC HER2 positivo en diferentes escenarios: Lapatinib, Neratinib y Tucatinib, que difieren en el tipo de inhibición: Lapatinib y Tucatinib conllevan a inhibición reversible, Neratinib a inhibición irreversible y la selectividad (Tucatinib, Lapatinib y Neratinib de mayor a menor selectividad), el pyrotinib es una cuarta molécula actualmente en estudio (42). La unión a los residuos de fosforilación del HER2 inhiben la activación de la vía de MAPK y PI3K, disminuyendo la supervivencia, la proliferación y la antiapoptosis. La combinación de MoABs e iTKs ha demostrado tener un efecto aditivo en el contexto de enfermedad metastásica demostrando que sus mecanismos de acción son independientes. La **Figura 2** resume los mecanismos de acción de los tratamientos antiHER2.

Mecanismos de resistencia al tratamiento antiHER2

Partiendo del entendimiento de los mecanismos de acción, los mecanismos de resistencia permiten reactivar la señalización a través del HER2 (43). Múltiples mecanismos de resistencia se han descrito, dentro de los cuales podemos mencionar:

1. Alteraciones en la unión de la terapia dirigida al blanco terapéutico: Se puede alterar la unión del MoAB con el receptor, entre otros mecanismos, mediante la coexpresión de MUC4 que disminuye la capacidad de fijación del trastuzumab (44), esto también se puede presentar por mutaciones del HER2 en la zona de fijación de MoABs que conlleva a incapacidad para la unión antígeno-anticuerpo o mutaciones del dominio intracelular que previenen la unión de iTKs; dentro de estas es importante mencionar la mutación L755S que confiere resistencia al lapatinib, neratinib y resistencia cruzada al tucatinib. No obstante, las mutaciones en el HER2 son infrecuentes, presentes en alrededor del 3% de los BC HER2 positivo (45).
2. Incremento en la señalización redundante por vías alternas a través de otros receptores como el receptor para el factor de crecimiento, similar a la insulina o el receptor de estrógenos (IGF-IR) (46), por lo que la célula tumoral se hace menos dependiente de la señalización a través del HER2.
3. Mutaciones en mensajeros intracelulares: conllevan a activación de las vías de señalización del HER2 no dependiente del receptor de membrana, siendo las principales alteraciones las mutaciones en PIK3CA presentes hasta el 31% de los tumores HER2 positivo. Las alteraciones por pérdida de función de *AKT* o *PTEN* se relacionan con resistencia a la terapia antiHER2 (47).
4. Pérdida del HER2: Se ha demostrado una pérdida del dominio extracelular del HER2, con permanencia del dominio intracelular en su forma activa (P95), por lo cual no se dispondría de un blanco para la fijación del MoAB.

Esta alteración se relaciona con un aumento del riesgo de recaída y disminución de la PFS en enfermedad metastásica (48).

Es importante el reconocimiento reciente del BC HER2 positivo como una entidad heterogénea, en lo que, adicional a los mecanismos de resistencia descritos, es importante valorar, de manera objetiva la dependencia tumoral de la señalización HER2. Múltiples trabajos han demostrado que el nivel de sobre expresión de HER2 por FISH tiene una relación directa con la respuesta al tratamiento antiHER2, en la que pacientes con alta relación HER2:CEP17 (mayor a 7) tienen una mayor probabilidad de alcanzar una ypCR (49). Así mismo, tumores con una alta relación tienen una respuesta sostenida mayor a TMD1 en el tratamiento de la

enfermedad metastásica. Recientemente, Villacampa y Cols. describieron la prueba HER2Dx como una herramienta que integra parámetros clínicos y de expresión de RNA que predice el pronóstico y la probabilidad de alcanzar ypCR (50), siendo la expresión de RNA del clúster HER2 uno de los parámetros más relevantes, confirmando la importancia de definir el nivel de dependencia de la señalización HER2 como un factor para predecir la respuesta a los tratamientos dirigidos.

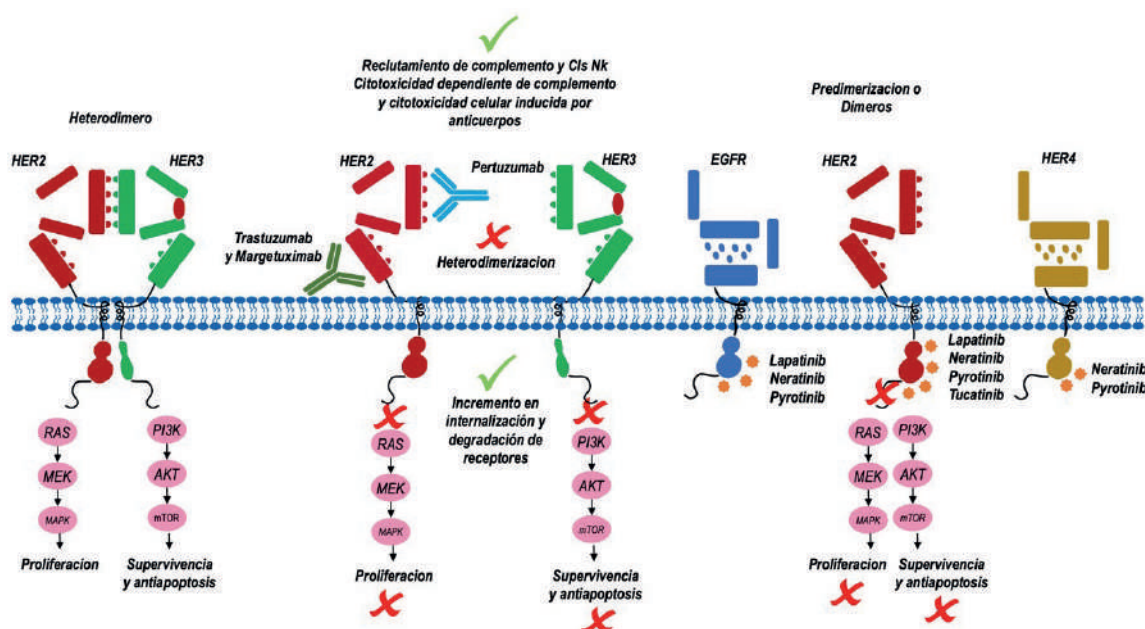


Figura 2. Mecanismos de acción de los tratamientos antiHER2.

Mecanismo de acción de los MoABs e iTKs. La señalización a través de HER2 induce activación de la vía MAPK y PI3K, induciendo proliferación, supervivencia y antiapoptosis, incrementando la afinidad de los heterodímeros por ligandos y disminuyendo la velocidad de internalización y degradación del heterodímero. Los MoABs se unen al subdominio 4 (trastuzumab y margetuximab), o al subdominio 2 (Pertuzumab), induciendo reclutamiento de complemento y el reclutamiento de células efectoras inmunes, conllevando a citotoxicidad dependiente de complemento y citotoxicidad celular inducida por anticuerpos. La unión del receptor y los MoABs previenen la formación de heterodímeros. Este efecto teórico es mayor con pertuzumab por su unión al subdominio de dimerización, y se disminuye la concentración de membrana del receptor y la degradación por internalización; esto inhibe la activación de vías de señalización a través de MAPK y PI3K, y disminuye la proliferación, supervivencia y antiapoptosis en las células tumorales. Los iTKs se unen al dominio intracelular del HER2 con inhibición adicional de otros dominios intracelulares como el EGFR y el HER4, esto previene la fosforilación de segundos mensajeros, inhibiendo la señalización a través de MAPK y PI3K entre otras vías.

Cáncer de seno triple negativo

Desde el trabajo de Perou y Cols. (8), el subtipo basal like se constituyó en un subtipo de relevancia clínica por su comportamiento agresivo y su relativa ausencia de marcadores predictivos de respuesta a terapias dirigidas. Estos tumores se caracterizaban en su mayoría por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos, progestágenos y ausencia de sobre expresión de HER2, por lo cual se acuñó el término cáncer de seno triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) (51). Sin embargo, como se expuso previamente (Tabla 1), la correlación entre la expresión por IHC y los subtipos intrínsecos para el caso del TNBC es de alrededor del 55%. Esta correlación puede incrementarse al incluir en los estudios de IHC marcadores para células basales como CK4/5 y EGFR, permitiendo refinar el pronóstico del TNBC (52).

El TNBC es aproximadamente el 12,5% de los BC (51). Sin embargo, se ha descrito una incidencia mayor en población afrodescendiente, con un incremento del riesgo en pacientes con ancestría africana (53) y en población hispana, alcanzando hasta el 23% de los casos de BC (54). Se trata de un subtipo con un pobre pronóstico, con un incremento del riesgo de recaída y muerte en el contexto de la enfermedad temprana y una PFS y OS inferiores en el contexto de enfermedad metastásica, lo cual conlleva a que el TNBC aporte un exceso de mortalidad en BC, ya que siendo el 12% de los casos diagnosticados, es la causa del 30% de las muertes por BC (55). Adicionalmente, el comportamiento clínico del TNBC también difiere de otros subtipos, con un incremento del riesgo de metástasis a pulmón, hígado y sistema nervioso central (órganos en donde las metástasis confieren un pobre pronóstico), y un riesgo menor de metástasis en hueso, con un incremento del riesgo de recaída en los 3 primeros años desde el diagnóstico, lo que ratifica su comportamiento agresivo (56-58).

Heterogeneidad del TNBC

El TNBC comparte la característica fenotípica común de la ausencia de expresión de HR y HER2. Es más un grupo de enfermedades heterogéneas molecularmente que una sola entidad. Por esta razón, desde la descripción original de Perou y Cols. se han propuesto varias clasificaciones que se superponen y que identifican potenciales subtipos de TNBC, de las cuales resaltamos las más relevantes:

- ◆ Subtipos intrínsecos: Perou y cols. (8) describieron que, en el subtipo TNBC se pueden presentar los diferentes subtipos intrínsecos a saber BL, HER2, LA, LB. Este mismo grupo describió el subtipo Claudin Low (CL), con un subtipo intrínseco adicional exclusivo del TNBC (59).
- ◆ Clasificación por expresión genómica: Descrita por Lehmann y Cols. (60), basada en expresión genómica, describió 6 subgrupos: Basal Like 1 (BL1), con repuesta elevada el daño del DNA como su huella distintiva, así como activación de vías de ciclo celular y proliferación. Basal Like 2 (BL2), con activación de las vías mediadas por receptores de membrana como EGFR y IGF-IL, así como activación de la vía MET. Inmunomodulatorio (IM), con activación de la vía de escape inmune a través de CTLA4 y activación de la vía NFKB entre otros. Mesenquimal (M), con activación de vías de movilidad celular y transición epitelio mesenquima entre otras. Mesenquimal Like (ML), que comparte vías canónicas con el subtipo mesenquimal, siendo su característica distintiva la coactivación de vías de señalización asociados a receptores de membrana como el EGFR y PI3K. Este subtipo tiene una alta correlación con el subtipo CL descrito en la clasificación por subtipos intrínsecos. Luminal rico en receptor de andrógeno (LAR por sus siglas en inglés), con activación de vías de receptor de andrógenos y estrógenos como la característica distintiva de este subgrupo. La mayor importancia de esta clasificación es que propone una estrategia diferencial basada en los perfiles de expresión.

- ◆ Clasificación por expresión genómica y RNA: Descrita por Burnstein y cols. (61) Esta clasificación buscaba validar los perfiles de expresión genética de Lehmann en un subgrupo de TNBC confirmados por IHC, observando que no todos los subtipos se identificaban cuando los tumores seleccionados eran confirmados por IHC. Por esto, Burstein y Cols. propusieron una clasificación con 4 subgrupos: LAR, superpuesta con la subtipo LAR, descrito por Lehmann, caracterizado por la activación de la vía de receptor de andrógenos y el receptor de estrógenos. Mesenquimal Stem Like (MSL), un subgrupo que agrupa el M y la mayoría de los ML de Lehmann, se caracteriza por activación de vías de ciclo celular, reparación de DNA, mismatch repair y activación de vías de señalización de receptores de membrana tipo IGFR. Basal Like con inmunosupresión (BLIS); en este grupo se ubicaron parcialmente los tumores BL1 y BL2 de Lehmann, y se caracteriza por supresión de la vía de activación de linfocitos B, células NK y vías de citoquinas. Basal Like con activación inmune (BLIA por sus siglas en inglés) este grupo incluye parcialmente los subgrupos BL1 y BL2 de Lehmann y contrario al subgrupo anterior muestra activación de vía de respuesta inmune celular y citoquinas, adicionalmente con activación de la vía STAT, siendo el grupo de mejor pronóstico.

Entendiendo la complejidad y heterogeneidad del TNBC, Le Du y Cols. propusieron una agrupación de las clasificaciones antes descritas en 5 categorías, buscando potenciar la posibilidad de ofrecer tratamientos dirigidos en TNBC: Basal Like con alteración de las vías de reparación de DNA, Mesenquimal Like, Inmuno asociado, Luminal apocrino, HER2 enriquecido (62). La **Figura 3** resume la interacción entre las categorías antes descritas y la categorización propuesta por Le Du.

Evolución del tratamiento en TNBC

Las bases del tratamiento del TNBC provienen de estudios diseñados para el tratamiento del BC en general, en los diversos escenarios de tratamiento (neoadyuvante, adyuvante o metastásico) y analizados retrospectivamente para evaluar la eficacia en este subgrupo. Recientemente se han explorado terapias dirigidas para blancos que están enriquecidos en este subtipo tumoral, como la vía de reparación de recombinación homóloga deficiente (HRD por sus siglas en inglés), que puede encontrarse alterada hasta en el 45% de los casos de TNBC o mutaciones de *BRCA1/2*, presentes hasta en el 20% los casos (63). Otra estrategia terapéutica explorada es el uso de inmunoterapia, dada la presencia de un grupo importante de TNBC con perfiles de expresión que sugieren la actividad activación de mecanismos de evasión inmune.

Uno de los paradigmas en el tratamiento de este subtipo es la utilidad de los platinos en el tratamiento adyuvante y de enfermedad metastásica; idea basada en la capacidad de inducción de daño de doble cadena de DNA mediado por las sales de platino y la alta prevalencia de HRD en este subtipo. Tutt y Cols. evaluaron el uso de carboplatino en comparación con docetaxel en pacientes con TNBC, sin encontrar diferencias en PFS; sin embargo, al seleccionar mutaciones de *BRCA1/2* se observó un incremento en la proporción de respuesta (68% vs. 33% para carboplatino y docetaxel respectivamente) y un incremento en el tiempo de PFS, con una mediana de 6,8 meses en comparación con 4,8 meses en el brazo de docetaxel (64).

Contrario al escenario de enfermedad metastásica, en el escenario (neo)adyuvante múltiples estudios fase II o de diseño retrospectivo han descrito un incremento en la proporción de ypCR (50% de los casos) al agregar un platino a una quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos; con hallazgos en sobrevida libre de recaída u OS discordantes (65,66). Recientemente se presentó un estudio fase III de la adición de carboplatino a un esquema secuencial

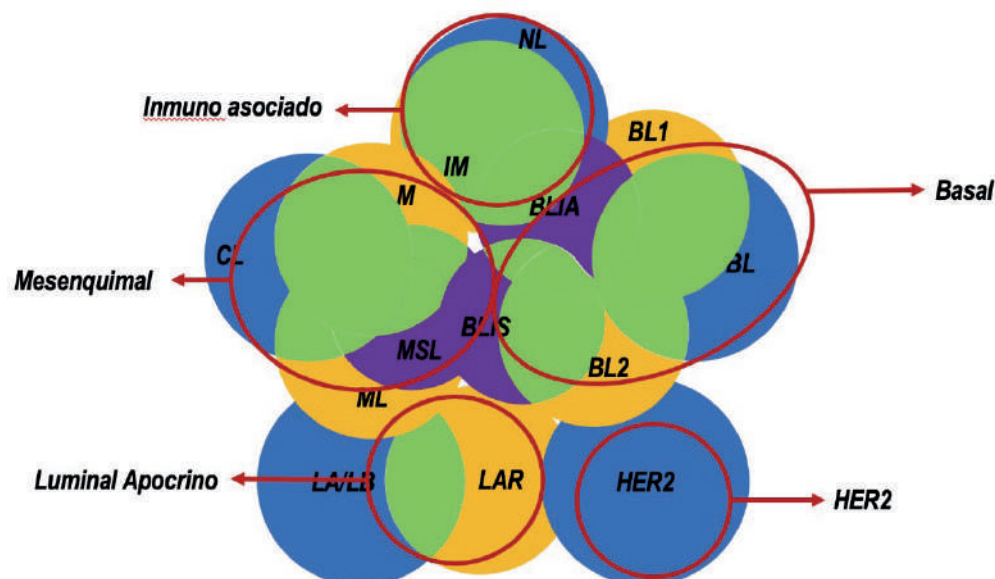


Figura 3. Integración de clasificaciones moleculares en TNBC (Adaptado de Le Du F y Cols. *The oncologist* 2016.21:1050–1062.).

En azul subtipos intrínsecos de Perou y Prat. En amarillo subtipos de Lehmann. En púrpura subtipos de Burnstein. En verde puntos de intersección de diferentes subtipos y clasificaciones. Líneas rojas resaltadas úlasificación propuesta por Le Du. NL: Normal Like. BL: Basal Like. LA: Luminal A. LB: Luminal B. CL: Claudin Low. BL1: Basal Like 1. BL2: Basal Like 2. LAR: Luminal rico en andrógenos. ML: Mesenquimal Like. M: Mesenquimal. IM: Inmunomediado. BLIA: Basal Like Inmuno activado. BLIS: Basal Like inmuno suprimido. MSL: Mesenquimal Stem Like.

con antraclinas y taxanos, encontrando una ypCR de 55%, y un beneficio en la supervivencia libre de recaída y en supervivencia global, con una reducción del riesgo de recaída del 21% y de muerte del 25% (67), por lo cual la adición de carboplatino al tratamiento neoadyuvante de TNBC debe considerarse un estándar de tratamiento, principalmente en pacientes con adecuada funcionalidad.

TNBC con mutaciones de BRCA1/2 o HRD

El TNBC se encuentra enriquecido para HRD y mutaciones de *BRCA1/2*; esto genera una incapacidad estructural para la reparación del DNA por la vía de la recombinación homóloga, cuando se presentan daños de doble cadena del DNA (68). Los inhibidores PARP (iPARP) son un grupo de medicamentos que se caracterizan por inhibir las polimerasas de poli ADP ribosa (PARP), un grupo de proteínas relacionadas con reparación de DNA en daños de una cadena, entre otras funciones. En las células que presentan HRD, cuando se presentan daños de doble cadena en el DNA, la reparación se desvía a la vía de reparación por PARP, por lo cual,

al utilizar un iPARP y por consiguiente inhibir esta vía de reparación, la célula se torna incapaz de reparar el DNA y se induce apoptosis. Adicionalmente, la inhibición de PARP produce atrapamiento de estas proteínas en los puntos de replicación de DNA, induciendo estrés y rupturas del DNA, aumentando el daño de doble cadena del DNA (69).

Este mecanismo de acción, denominado letalidad sintética, llevó a la introducción de iPARP en el tratamiento del cáncer de seno, con resultados prometedores con los primeros fármacos, pero estudios fase III negativos, principalmente por problemas en la selección de pacientes para estas terapias, sin embargo, en años recientes, la selección de pacientes con mutaciones germinales de *BRCA1/2*, ha llevado a la aprobación de iPARP para el tratamiento de BC metastásico inicialmente, y más recientemente en el contexto adyuvante.

Robson y Cols. compararon el tratamiento con olaparib *vs.* quimioterapia en pacientes con BC metastásico con menos de 2 líneas de tratamiento, en este estudio, el 49% de los pacientes tenían TNBC, encontrando un aumento en la mediana de PFS (7 *vs.* 4,2 meses) con un HR de 0,58, demostrando además un beneficio en OS en los pacientes tratados en primera línea de enfermedad metastásica, con una mediana de 22,6 *vs.* 14,7 meses y una HR de 0,55 (70). Litton y Cols. compararon el tratamiento; con talazoparib en BC metastásico, con 45% de pacientes con TNBC, encontrando resultados similares, con una PFS de 8,6 *vs.* 5,6 meses y un HR de 0,54 (71), por lo cual estos 2 medicamentos están aprobados para el tratamiento de BC metastásico con mutaciones germinales de *BRCA1/2*, y ha abierto la posibilidad al tratamiento en el escenario (neo)adyuvante. Tutt y Cols. compararon el tratamiento con olaparib por 1 año en pacientes con BC no metastásico de alto riesgo o con enfermedad residual postneoadyuvancia, de los cuales el 81% eran TNBC, demostrando una reducción del riesgo de recaída del 42% (72). Por último, Litton y colaboradores utilizaron talazoparib como agente único en pacientes con BC y mutación germinal de *BRCA1/2*, de los cuales el 75% eran

TNBC, encontrando una proporción de RCB 0/1 de 63% (73). Por lo anterior, el tratamiento con iPARP para pacientes con mutaciones germinales de *BRCA1/2* debe ser considerado un estándar de tratamiento en el contexto de BC metastásico o en el tratamiento adyuvante, independiente del fenotipo tumoral (entendiendo un enriquecimiento de mutaciones germinales de *BRCA1/2* en el subtipo TNBC). Es importante mencionar que también se ha demostrado actividad de los iPARP en pacientes con mutaciones germinales de *PALB2* y mutaciones somáticas de *BRCA1/2*.

Inmunoterapia en TNBC

Los tratamientos de inmunoterapia mediante el uso de MoABs dirigidos contra CTLA4, PDL1 o PD1, lo que estimula el reclutamiento de células inmunes efectoras que permiten la citotoxicidad celular, se han convertido en una piedra angular del tratamiento de múltiples tipos de tumor en múltiples escenarios terapéuticos, y esto ha sido descrito extensamente (74). Como se mencionó anteriormente, un subgrupo de TNBC se caracteriza por enriquecimiento de vías de escape al sistema inmune, por lo que, se han planteado la utilidad de los tratamientos de inmunoterapia en TNBC. Esta hipótesis llevó al diseño de al menos 2 estudios fase III de relevancia en enfermedad metastásica; Schmid y Cols. compararon el tratamiento con NAB-Paclitaxel asociado con atezolizumab o placebo, en pacientes con TNBC metastásico previamente no tratados con CPS score positivo por IHQ, encontrando un beneficio en PFS, con una mediana de 7,2 *vs.* 5,5 meses, con una HR de 0,8, sin encontrar un beneficio en OS (75). Adicionalmente, Cortes y Cols. compararon el tratamiento con quimioterapia asociado a pembrolizumab o placebo en pacientes con TNBC metastásico previamente no tratados con CPS score positivo igual o mayor a 10 por IHQ, encontrando un beneficio en PFS, con una mediana de 9,7 *vs.* 5,6 meses, con una HR de 0,65 (76), sin que la adición de inmunoterapia a la quimioterapia haya demostrado resultados similares en la segunda línea de tratamiento. Estos resultados

llevaron la aprobación de estos agentes y al diseño de múltiples estudios Fase III en el contexto (neo) adyuvante, del cual es importante destacar el trabajo de Schmid y Cols. que comparó la adición de pembrolizumab a una estrategia de quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas secuencial con taxano y carboplatino, para pacientes con TNBC con enfermedad localmente avanzada (T2 o mayor o N1), sin importar la expresión de PDL1, seguido de pembrolizumab adyuvante, encontrando que la adición de pembrolizumab incrementó la probabilidad de alcanzar una ypCR hasta en el 65% de los casos y con un beneficio en supervivencia libre de recaída, con un HR de 0,63 (77) lo cual convirtió la adición de pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante en un estándar de tratamiento, existiendo la pregunta de qué hacer frente a pacientes con indicación de otras terapias como el capecitabine o el olaparib adyuvante, sin una respuesta basada en evidencia al momento, en donde probablemente el uso concurrente o secuencial de las terapias disponibles se impondrá como el tratamiento estándar. Loibl y Cols. evaluaron la adición de durvalumab al tratamiento neoadyuvante, sin continuar en el escenario adyuvante, encontrando un beneficio en OS independiente de la ypCR, con una OS a 3 años de 95,5% y un HR de 0,24 (78). Los beneficios observados en estos 2 estudios confirman el papel de la inmunoterapia en TNBC, aunque las diferencias en los resultados plantean cuál debería ser la duración del tratamiento de inmunoterapia en TNBC.

Nuevos modelos terapéuticos en cáncer de seno HER2 positivo y TNBC

Los subtipos HER2 positivo y TNBC enfrentan retos diferentes. En el caso del BC HER2 positivo existen 2 retos opuestos, el primero es que, si bien se ha logrado un avance muy significativo en el tratamiento de la enfermedad temprana, la enfermedad avanzada aún permanece en un escenario incurable, en el que el entendimiento de los mecanismos de resistencia supone el principal modelo terapéutico a desarrollar. Adicionalmente, la

enfermedad metastásica al sistema nervioso central (SNC) es un reto terapéutico en esta enfermedad y un sitio frecuente de progresión. Por otro lado, en la enfermedad temprana se han identificado oportunidades de intensificación del tratamiento posterior a neoadyuvancia, en que el tratamiento con TDM1 reduce el riesgo de recaída en pacientes que no alcanzan una ypCR (37), sin embargo, la mayor necesidad es la de desescalonar el tratamiento en pacientes de bajo riesgo. Recientemente, Tolane y Cols. (79) demostraron una sobrevida libre de recaída de 98,7% utilizando trastuzumab y paclitaxel en la adyuvancia de pacientes sin compromiso ganglionar y tumores menores a 3 cm, lo cual supuso un cambio en el paradigma del tratamiento de la enfermedad temprana. Cortés y Cols. (80) también han propuesto estrategias para desescalonar el tratamiento; se utilizó PET-CT para evaluar la respuesta temprana en pacientes sometidos a neoadyuvancia con trastuzumab y pertuzumab sin quimioterapia, encontrando que los pacientes con respuesta metabólica que continuaban tratamiento hasta completar 6 ciclos sin quimioterapia tienen una supervivencia libre de recaída del 95,8%, lo que implica lograr identificar un subgrupo de pacientes con BC HER2 positivo que puedan ser tratados con terapia dirigida y sin quimioterapia.

Un enfoque terapéutico para enfrentar la resistencia al tratamiento es la combinación de terapia antiHER2 con fármacos dirigidos a otras vías de señalización que pudieran estar sobre expresadas en BC HER2 positivo como la vía de PIK3CA o HR. Esta estrategia no ha demostrado un gran avance en el tratamiento.

La introducción de nuevos iTKs para el tratamiento de la enfermedad metastásica a SNC sí supone un avance en esta condición clínica. Murthy y Cols. compararon el tratamiento con capecitabina con y sin tucatinib; se incluyeron 612 pacientes con el objetivo de evaluar la supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis cerebrales, todos los pacientes debían haber sido tratados previamente con trastuzumab y pertuzumab y TDM1; El estudio demostró que la adición de Tucatinib conlleva a un

incremento de la PFS (PFS a 1 año 33,1% *vs.* 12,3%) con una mediana OS de 21,9 meses *vs.* 17,4 meses. En el subgrupo con metástasis cerebrales al momento de la inclusión al estudio la PFS a 1 año fue de 24,9 % *vs.* 0%. El evento adverso más frecuente fue la diarrea y el síndrome mano pie **(81)**. Basado en estos resultados, el uso de un iTK de segunda generación es una opción principalmente en pacientes con enfermedad metastásica a SNC.

La estrategia más prometedora en el manejo del BC HER2 positivo, y un punto de encuentro con el TNBC son los anticuerpos conjugados con drogas (ADCs) de tercera generación. Este grupo de medicamentos son una construcción compleja de un MoAB, un linker (Ligando o puente) y un agente terapéutico (*payload*, que en el caso de tratamientos oncológicos son moléculas pequeñas con efecto citotóxico). El mecanismo de acción de los ADCs utiliza algunos de los mecanismos de acción de las MoABs descritos anteriormente, induciendo internalización del receptor posterior a la unión con el MoAB, disminuyendo la activación de vías de señalización relacionadas con cada tipo de receptor, pero incorporando una función adicional importante. Una vez el complejo antígeno anticuerpo es internalizado se produce la formación de un lisosoma que degrada el MoAB y por diferentes mecanismos, relacionados con el tipo de linker, se produce una liberación del agente terapéutico que produce un efecto selectivo en la célula tumoral, lo cual aumenta la selectividad del tratamiento y su ventana terapéutica **(82)**. La **Figura 4** resume el mecanismo de acción de los ADCs.

Es importante destacar el efecto bystander observado en los ADCs de tercera generación. Estos compuestos utilizan un linker clivable, usualmente b-glucoronido, que se degrada por medio de glucuronidazas, enriquecidas en el microambiente tumoral, a diferencia de los ADC de segunda generación, que utilizan un linker no clivable, los linker clivables liberan el payload sin residuos peptídicos, permitiendo ser permeables a la membrana celular y se trasladan al espacio extracelular afectando células tumorales cercanas a la célula blanco; incluso,

si esta carece del receptor blanco del ADC se denomina efecto bystander y significa un avance significativo en la potencia de estos agentes terapéuticos **(83)**.

En el contexto de BC HER2 positivo, trastuzumab + deruxtecan (TDXd), un ADC de tercera generación de tipo IgG1 con un linker clivable y una razón droga anticuerpo de 8:1, ha supuesto un avance importante para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Cortés y Cols. **(84)** compararon TDXd con TDM1 en pacientes con BC metastásico HER2 positivo que habían recibido tratamiento previo con trastuzumab y pertuzumab; se incluyeron 524 pacientes, la PFS a 1 año fue de 75,8% *vs.* 34,1% con una mediana de PFS de 28 *vs.* 6.8 meses **(85)** y un HR 0,28, y una tasa de respuesta de 79,7% *vs.* 34,2%. Es importante destacar el riesgo de neumonitis intersticial del 10,5% en el grupo de pacientes tratados con TDXd, esto llevó a la aprobación de TDXd para el tratamiento de pacientes con BC metastásico HER2 positivo en segunda línea o posterior. Otro estudio por André y Cols. **(85)** compararon TDXd con el tratamiento de elección por el médico tratante en un grupo de pacientes previamente tratados con TDM1; se incluyeron 608 pacientes randomizados 2:1 a TDXd o tratamiento estándar, demostrando una mejoría de la PFS (17,8 meses *vs.* 6,9 meses), con un incremento en el riesgo de eventos adversos, de los cuales los principales fueron la náusea y el vómito, con 10% de casos presentando neumonitis intersticial de cualquier grado (se presentaron 2 muertes por neumonitis intersticial). Este es el primer estudio que demuestra beneficio de tratamiento con un ADC en pacientes previamente tratados con un ADC y supone un cambio en el paradigma de tratamiento de la enfermedad HER2 positiva.

El TDXd también ha sido evaluado en el TNBC, el efecto *bystander* demuestra eficacia en tumores heterogéneos para la expresión de HER2; por ello, Modi y cols. **(86)** compararon TDXd con el tratamiento de elección por el investigador, en pacientes con BC metastásico con expresión baja de HER2 (definida como expresión 1+ por IHQ

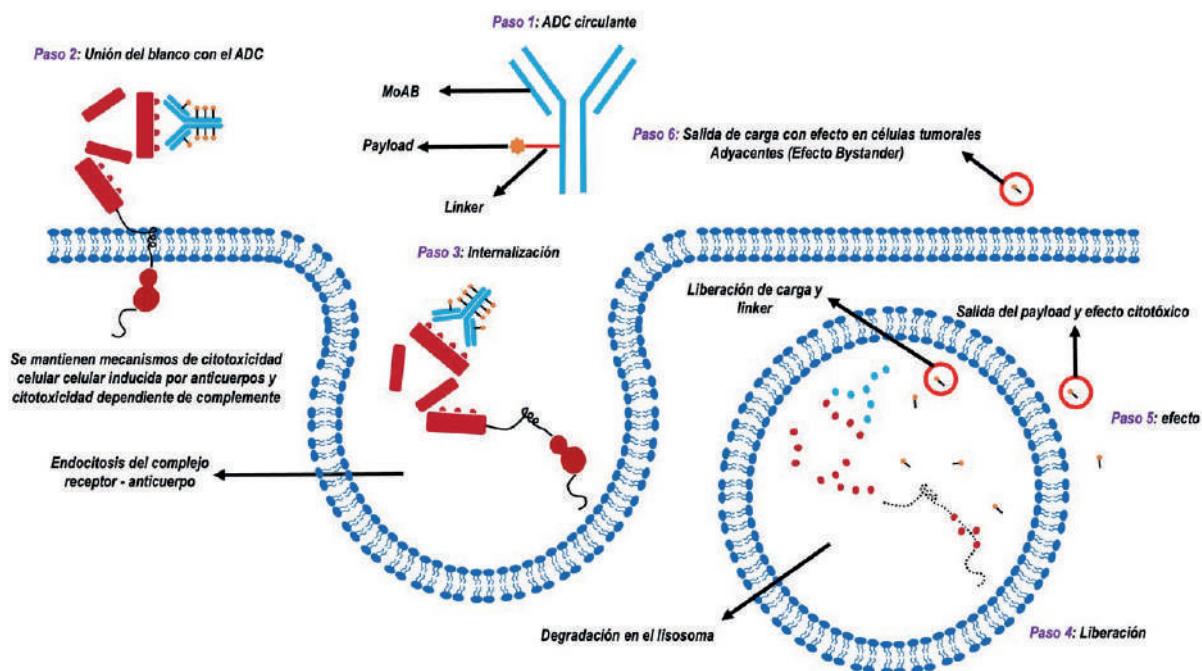


Figura 4. Mecanismo de acción de ADCs (Adaptado de Dumontet C y Cols. Nat Rev Drug Disc 2023. 22:641–661).

Mecanismo de acción de ADCs. Paso 1: El ADC ingresa a la circulación sistémica posterior a su administración por vía endovenosa, en este paso es crucial la estabilidad del compuesto dado que la liberación temprana del Payload incrementa la toxicidad y disminuye la eficacia. Paso 2: La unión del ADC con su blanco, el tipo de inmunoglobulina (IgG1 vs IgG4) definirá si el ADC tiene la capacidad de inducir citotoxicidad asociada a complemento o citotoxicidad celular. Paso 3: Internalización. Paso 4: Liberación: La liberación del payload se realizará dependiendo del tipo de linker, en los linker no clivables, la liberación se produce por degradación proteolítica del anticuerpo, mientras en los linker clivables la liberación se produce por degradación del linker (mediado por PH o por medios enzimáticos, la degradación por b-glucuronidasas es un mecanismo novedoso que mejora la liberación en tejidos tumorales por enriquecimiento de esta enzima en el espacio intracelular tumoral). Paso 5: El payload ejercerá su efecto terapéutico dependiendo del tipo de agente escogido (los más frecuentemente utilizados con agentes antitubulínicos e inhibidores de tipoisomerasa I). Paso 6: En los ADC con un linker clivable, el agente terapéutico es una molécula pequeña con capacidad para atravesar la membrana celular, por lo cual se produce una salida al espacio extracelular y se generará un efecto citotóxico en las células circundantes, lo cual aumenta la potencia del ADC (efecto bystander). Este efecto es menor en los ADC con linker no clivables.

o 2+ y FISH para HER2 negativo (13) el estudio incluyó 494 pacientes de los cuales el 11,3% eran TNBC, se observó una mejoría en la PFS de 8,5 vs. 2,9 meses en el subgrupo TNBC, con una HR de 0,46 y una mejoría de la OS de 18,2 vs. 8,3 meses. El uso de TDXd se considera una opción de tratamiento para TNBC con expresión baja de HER2.

El uso de ADCs en TNBC se ha expandido con la disponibilidad de Sacituzumab Govitecan (SG), un ADC de tercera generación de tipo IgG1 dirigido contra TROP2, una proteína de membrana que actúa como un traductor de señal relacionado con calcio, expresado ampliamente en células epiteliales y sobre expresado de manera diferencial en células tumorales (87), que utiliza un linker clivable

Nombre	Target	Subtipo IgG	Linker	Carga	DAR	Indicación
Trastuzumab Duocarmazina	HER2	IgG1	Clivable	Alquilante	2.8	BC HER2
MRG002	HER2	IgG1	Clivable	MMAE	3.6	BC HER2
ARX788	HER2	IgG1	No Clivable	MMAF	1.8	BC HER2
Trastuzumab rezetecan	HER2	IgG1	Clivable	Inh Topo I	5.3	BC HER2
Praluzatamab ravtansina	ALCAM	IgG1	Clivable	DM4	3.5	BC
Datopotamab deruxtecan	TROP2	IgG1	Clivable	DxD	4	BC
Patritumab deruxtecan	HER3	IgG1	Clivable	DxD	8	BC
Tusimitamab ravtansina	CECAM5	IgG1	Clivable	DM4	3.8	BC
Mirvetuximab soravtansina	FRa	IgG1	Clivable	DM4	3.3	TNBC
SKB264	TROP2	NA	No Clivable	Belotecan	7.4	TNBC
Ladiraruzumab Vedotina	LIV1	IgG1	Clivable	MMAE	4	TNBC

Tabla 3. ADCs en desarrollo para el tratamiento del BC HER2 positivo y TNBC.

y un inhibidor de topoisomerasa I como payload con una razón droga anticuerpo de 7,6:1, Bardia y Cols. (88) compararon el SG con la quimioterapia de elección por el médico tratamiento (eribulina, vinorelbine, capecitabine o gemcitabine) en pacientes con TNBC metastásico previamente tratado con al menos 2 líneas de tratamiento, incluyendo la exposición previa a un taxano, se incluyeron 468 pacientes, observándose una mejoría en la PFS de 5,6 meses *vs.* 1,7 meses, y un HR de 0,41, con una mejoría en OS de 12,1 *vs.* 6,7 meses y un aumento en las tasas de respuesta global de 35% *vs.* 5%; el principal evento adverso fue la neutropenia. Los hallazgos de este estudio llevaron a la aprobación de SG para el tratamiento del TNBC metastásico previamente tratado. Múltiples ADCs se encuentran en desarrollo actualmente para el tratamiento del BC metastásico, lo que consolida

la ventana de oportunidad para los ADCs como el escenario terapéutico a explorar a futuro en estos 2 subtipos de BC. La **Tabla 3** resume los ADCs en desarrollo para BC.

Conclusiones

El BC HER2 positivo y el TNBC supone un subtipo de BC agresivo, con alto riesgo de progresión y muerte, y con un incremento del riesgo de recaídas viscerales. Se han realizado múltiples avances terapéuticos en los últimos 30 años, con una mejoría significativa del pronóstico en BC HER2 positivo, mientras el TNBC aún debe ser considerado un escenario de necesidad médica insatisfecha. Los retos de cada subtipo deben ser analizados de manera individual, en enfermedad HER2 positiva, el desescalamiento de la terapia en escenarios

tempranos y el entendimiento en las vías de resistencia y las opciones terapéuticas en la enfermedad metastásica, así como la enfermedad metastásica al SNC parecen ser los puntos de mayor relevancia, mientras que en el TNBC se necesitan estrategias terapéuticas que incorporen el entendimiento de la heterogeneidad de este subgrupo. Los ADCs son una realidad terapéutica en estos 2 subgrupos y deben ser vistos como un nuevo modelo terapéutico que busca entender potenciar la eficacia de estos agentes, disminuir su toxicidad, explorar su uso en el contexto de la enfermedad temprana, desarrollar nuevos compuestos y explorar las opciones de combinación con agentes ya disponibles, siendo de mucho interés la combinación con agentes de inmunoterapia como los inhibidores de PD1/PDL1.

Referencias

1. *Cancer Today* [Internet]; [consultado agosto 15 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home> Acceso el 15 de agosto de 2023.
2. User S. [Internet]. Universidad del Valle; [consultado agosto 15 de 2023]. Disponible en: <http://rpcc.univalle.edu.co> Acceso el 15 de agosto de 2023.
3. Allemani C, Matsusa T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends and cancer survival 2000 – 14 (CONCORD 3) a analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391:1023-1075
4. Hendrick E, Helvie M, Monticciolo D. Breast cancer mortality rates have stop declining in US women younger than 40 years. *Radiology*. 2021;299:143-149.
5. Narod J, Iqbal J, Miller A. Why have breast mortality rates declined. *J Can Pol*. 2015;5:8-17.
6. Hortobayi G, De la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin breast cancer*. 2005;6(5):391.
7. Peto R, Boreham J, Clark M, et al. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20 – 69 years. *Lancet*. 2000;355(9217):1822.
8. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
9. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:790-800.
10. Pratt A, Pineda E, Adamo B, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;(Suppl 2):S26-35.
11. Bastien R, Rodriguez-Lescure A, Ebbert M, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics*. 2012; 5:44.
12. *Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature*. 2012;490:61e70.
13. Wolff J, Somerfield M, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO - College of American Pathologist guideline update. *J Clin Oncol* 2023. 41 (22): 3876 – 3872.
14. Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, et al. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Canc Invest*. 2010; 28:963e8.
15. Pegram, M. D, Konecny G., Slamon D. J. *The Molecular and Cellular Biology of HER2/neu Gene Amplification/Overexpression and the Clinical Development of Herceptin (Trastuzumab) Therapy for Breast Cancer. Cancer Treatment and Research*. 2000;103:57-75.
16. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177e82.
17. S. Burden, Y. Yarden, *Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis, Neuron*. 1997;18:847-855.
18. Troyer K.L., Lee D.C., *Regulation of mouse mammary gland development and tumorigenesis by the ERBB signaling network, J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2001. 6: 7-21.
19. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains, *Cell*. 2002;110:775-787.
20. Citri A, Skaria K, Yarden J. *The Deaf and dumb: Biology of ErbB2 and ErbB3. Exp Cell Res*. 2003;284(1):54-65.
21. arden Y, Sliwkowski M. *Untangling the ErbB2 signaling network. Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2:127-137.
22. Muss H, Thor AD, Berry DA, et al. c-erb B-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:1260-1266.
23. Toikkanen S, Helin H, Isola J, et al. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol*. 1992;10:1044-1048.

24. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:737-44.
25. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344:783-792.
26. Perez E, Romond E, Suman V, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32:3744-3752.
27. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab in women with locally advanced inflammatory of early HER2 positive breast cancer (Neosphere) a randomized open label phase 2 trial. *Lancet oncol.* 2012;13(1):25-32.
28. van Mackelenbergh M, Loibl S, Untch M, et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2 positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41:2998-3008.
29. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278-2284.
30. Von Minckwitz G, Procter M, De Azambua E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122-131.
31. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-119.
32. Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol.* 2021;573-584.
33. Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1124-1130.
34. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:367-377.
35. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase 3 NALA trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138-3149.
36. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
37. von Minckwitz G, Huang CS, Mano M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:617-628.
38. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367:1783-1791.
39. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:610-621.
40. Costa R, Czerwiecki B. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer a review of HER2 directed antibodies and beyond, *NPJ Breast cancer.* 2020;6:10.
41. Baselga J. Treatment of HER2 overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2012;21(Suppl 1):S35-S41.
42. Schlam I, Swain S. HER2 positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors the time is now. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7:56.
43. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: molecular mechanisms of trastuzumab resistance. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):215.
44. Price-Schiavi SA, Jepson S, Li P, Arango M, et al. Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int J Cancer.* 2002;99:783-791.
45. Xu, X. De Angelis C, Burke K, et al. HER2 reactivation through acquisition of the HER2 L755S mutation as a mechanism of acquired resistance to HER2-targeted therapy in HER2(+) breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017;23:5123-5134.
46. Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, et al. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1852-1857.
47. Schettini F, Pratt A. Dissection of the biology heterogeneity of HER2 positive breast cancer. *Breast.* 2021;59:350.
48. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, et al. Expression of p95HER2 a truncated form of the HER2 receptor and response to antiHER2 therapies in breast cancer. *Natl Cancer Inst.* 2007;99(8):628-38.

49. Lander E, Rappazzo K, Huang LC, et al. Using the HER2/CEP 17 FISH ratio to predict pathologic complete response following neoadjuvant antiHER2 doublet therapy in HER2 positive breast cancer. *Oncologist*. 2023;28(2):123–130.
50. Villacampa G, Tung NM, Pernas S, et al. Association of HER2DX with pathologic complete response and survival outcomes in HER2 positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(9):783–795.
51. Bauer K, Brown M, Cress R, et al. Descriptive analysis of ER negative PR negative and HER2 negative invasive breast cancer the so call triple negative phenotype. *Cancer*. 2007;109:1721–1728.
52. Cheang M, Vobuc D, Bajdik C, et al. Basal like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14(5):1368–1376.
53. Martini R, Delpe P, Chu T, et al. African ancestry associated gene expression profiles in triple negative breast cancer underlie altered tumor biology and clinical outcome in women of African descent. *Cancer Discov*. 2022;12:2530–2551.
54. Ortiz Valdes E, Rangel Escareño R, Matus Santos JA, et al. Characterization of triple negative breast cancer gene expression profiles in Mexican patients. *Mol Clin Oncol*. 2022;18(1):5.
55. O'Brien K, Cole S, Tse CK, et al. Intrinsic breast cancer subtypes race and long term survival in the Carolina breast cancer study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(24):6100–6110.
56. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Cancer*. 2008;113:2638–2645.
57. Liedtke C, Mazouni C, Hess K, et al. Response to neoadjuvant therapy and long term survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1275–1281.
58. Dent R, Trudeau M, Pritchard K, et al. Triple negative breast cancer clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4429–4434.
59. Strat A, Parker J, Karginova O, et al. Phenotype and molecular classification of the claudin low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2010;12:R68.
60. Lehmann B, Bauer J, Chen X, et al. Identification of human triple negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of target therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750–2767.
61. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;21(7):1688–1698.
62. Le Du F, Eckhardt B, Lim B, et al. Is the future of personalized therapy in triple negative breast cancer based on molecular subtype. *Oncotarget*. 2015;6:12890–12908.
63. Sharma P. Biology and management of patients with triple negative breast cancer. *The oncologist* 2016. 21: 1050 – 1062.
64. Tutt A, Tovey H, Cheang M, et al. A randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre specified triple negative breast cancer BRCAness, subgroups of the TNT trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628–637.
65. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:13–21.
66. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S 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;15:747–756.
67. Gupta S, Nair NS, Haqwalidar RW, Vanmali V, Parmar V, Gulia S, et al. Addition of a platinum to the sequential taxanes-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. A phase III randomized controlled trial. *Cancer Research*. 2023;83(5_Supplement).
68. Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of the PARP inhibitors: from bench to bedside. *Ann Oncol*. 2011;22:268–279.
69. Rose M, et al. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanism of action and tumor resistance. *Frontiers in cell and development. Biology*. 2020;8:1–22.
70. Robson, M. E. Im S, Senkus E, et al. OlympiAD extend follow up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Europ J Cancer*. 2023;184:39–47.
71. Litton, J. K. Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018. 379:753–763.

72. Tutt A, Garber J, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2 mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2394–2405.
73. Litton J, Scoggins M, Hess K, et al. Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline BRCA pathogenic variant. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):388–394.
74. Waldman A, Fritz J, Lenardo M. A guide to cancer immunotherapy from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:651–668.
75. Schmid P, Rugo H, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer *IMpassion130*: Updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1):44–59.
76. Cortes J, Cescon D, Rugo H, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (Keynote 355) a randomized placebo controlled double blind phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817–1828.
77. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810–821.
78. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol.* 2022;33(11):1149–1158.
79. Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node negative HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372:134–141.
80. Cortes J, Perez Gonzalez JM, Ruiz-Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá_de-Romani S, et al. 3 year invasive disease free survival of the strategy based randomized phase II PHERGain trial evaluating chemotherapy (CT) de escalation in human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) early breast cancer (eBC). Presentado en ASCO annual meeting 2023. *J Clin Oncol.* 2023;41(17_suppl).
81. Murthy R, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz S, et al. Tucatinib trastuzumab and capecitabine for the treatment of HER positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7):597–609.
82. Dumontet C, Reichert J, Senter P, et al. Antibody drug conjugates come of age in oncology. *Nat Rev Drug Disc.* 2023;22:641–661.
83. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS8201a a novel anti human epidermal growth factor receptor 2 antibody drug conjugate in tumors with human epidermal growth factor receptor e heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107:139–146.
84. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan vs trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1143–1154.
85. Andre F, Park YH, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02) a randomized open label multi-centre phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1773–1785.
86. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2 low advanced breast cancer. *N Eng J Med.* 2023;387:9–20.
87. Shvartur A, Bonavida B, TROP2 and its overexpression in cancers regulation and clinical therapeutics implications. *Gen Cancer.* 2015;6:84–105.
88. Bardia A, Hurvitz S, Tolaney S, et al. Sacituzumab govittecan in metastatic triple negative breast cancer. *N Eng J Med.* 2021;384:1529–1541.