



doi: 10.35366/106027

# Aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma de mama metastásico triple negativo

## *Metastatic triple negative breast carcinoma: clinical and therapeutic aspects*

Juan Alberto Serrano Olvera,\* Diego Osorio Pérez,\*  
Alejandro Noguez Ramos,\* Raúl Gerardo Ramírez Medina,† Adriana Jiménez Cantero,§  
Luis Fernando Manríquez Cedillo de la Borbolla¶

**Citar como:** Serrano OJA, Osorio PD, Noguez RA, Ramírez MRG, Jiménez CA, Manríquez CBLF. Aspectos clínicos y terapéuticos del carcinoma de mama metastásico triple negativo. An Med ABC. 2022; 67 (2): 119-130. <https://dx.doi.org/10.35366/106027>

### RESUMEN

El carcinoma de mama triple negativo representa del 15-20% de los carcinomas mamarios. La información del comportamiento del carcinoma metastásico triple negativo es limitada. Nuevas opciones terapéuticas han surgido. **Objetivos:** Evaluar la evidencia sobre el comportamiento clínico y molecular del carcinoma de mama triple negativo. Revisión de la literatura sobre el comportamiento y desarrollo nuevas opciones terapéuticas en carcinoma de mama triple negativo. El carcinoma de mama triple negativo se asocia a altas tasas de recurrencia y peor pronóstico. Nuevas investigaciones han identificado diferentes subtipos para explorar nuevos blancos terapéuticos. El cáncer de mama triple negativo constituye un grupo de neoplasias heterogéneas asociadas a comportamientos agresivos con pocas opciones terapéuticas. La supervivencia en etapa metastásica es cercana a un año. Los subtipos moleculares han permitido identificar posibles agentes terapéuticos

**Palabras clave:** Cáncer de mama, triple negativo, metástasis.

**Nivel de evidencia:** III

### ABSTRACT

Triple negative breast carcinoma represents 15-20% of breast carcinomas. Information on the behavior of triple negative metastatic carcinoma is limited. New therapeutic options have emerged. **Objectives:** To describe the evidence on the clinical and molecular behavior of metastatic triple negative breast carcinoma. Review of the literature on behavior and development of new therapeutic options in metastatic triple negative breast carcinoma. Triple negative breast carcinoma is associated with high recurrence rates and a worse prognosis. New research has identified different subtypes to explore new therapeutic targets. Triple negative breast cancer constitutes a group of heterogeneous neoplasms associated with aggressive behaviors with few therapeutic options. Survival in the metastatic stage is close to one year. Molecular subtypes have made it possible to identify possible new therapeutic agents.

**Keywords:** Breast cancer, triple negative, metastasis.

**Level of evidence:** III

\* Oncología Médica, Centro Médico ABC, Ciudad de México. México.

† Oncología Médica, Clínica de Cáncer de mama, Centro Estatal de Cancerología, Chihuahua. México.

§ Radiooncología, Centro Médico ABC, Ciudad de México. México.

¶ Medicina General, Centro Médico ABC, Ciudad de México. México.

Correspondencia:

MSc. Juan Alberto Serrano Olvera

E-mail: [serranoolvera@gmail.com](mailto:serranoolvera@gmail.com)

Recibido: 26/05/2021. Aceptado: 11/11/2021.



**Abreviaturas:**

MSI-H	= Alta inestabilidad microsatelital.
AAT	= Antígenos asociados a tumor.
ACC	= Anticuerpos conjugados con citotóxicos.
AR	= Receptor de andrógenos
BL1	= Basal-like 1.
BL2	= Basal-like 2.
CdV	= Calidad de vida.
CMTN	= Carcinoma de mama triple negativo.
CAR-T	= Chimeric antigen receptor modified T cell.
FDA	= Food and Drug Administration.
IM	= Inmunomodulado.
LAR	= Luminal receptor de andrógenos.
MET	= Mesenchymal-epithelial transition.
MSL	= Mesenchymal stem-like.
RA	= Receptor de andrógenos.
RE	= Receptor de estrógenos.
RP	= Receptor de progestágenos.
HER2	= Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano.
pCR	= Respuesta patológica completa.
NGS	= Secuenciación de nueva generación.
MMR	= Sistema de reparación de errores de apareamiento.
SG	= Supervivencia global.
SLP	= Supervivencia libre de progresión.
TMB	= Tasa de mutaciones tumorales.
TR	= Tasa de respuesta.
TRK	= Cinasa del receptor de tropomiosina.

**INTRODUCCIÓN**

El cáncer es un problema creciente de salud pública mundial. En el 2020 el diagnóstico y tratamiento del cáncer se vieron opacados por la pandemia de COVID-19: la reducción al acceso de servicios de salud podría traducirse en disminución pasajera de la incidencia seguida de un repunte en mortalidad debido al diagnóstico de estadios avanzados. El cáncer de mama es la entidad más frecuente en países desarrollados y en países en vías de desarrollo, se estima que para el 2021 serán diagnosticados 284,200 casos nuevos y 44,130 muertes en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>1</sup>

El carcinoma de mama triple negativo (CMTN) es aquel que carece de los biomarcadores predictivos y pronósticos analizados en cáncer de mama: receptor de estrógenos (RE), receptor de progestágenos (RP) y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).<sup>2</sup> El CMTN corresponde al 15% de los pacientes diagnosticados con carcinoma de mama y se caracteriza por un comportamiento agresivo, con mayor tropismo por metástasis pulmonares, viscerales y cerebrales en los primeros tres años desde el diagnóstico y menor supervivencia global en los primeros cinco años.<sup>3-5</sup>

Algunos factores de riesgo para CMTN son obesidad, premenopausia, edad menor a 50 años, ausencia de lactancia materna; las mujeres afroamericanas tienen mayor riesgo de incidencia y mortalidad, in-

dependientemente de los factores sociodemográficos.<sup>6-9</sup> Estudios recientes encontraron que las variantes en BRCA1, BRCA2, BARD1, PALB2, RAD51C y RAD51D se asocian a tumores RE negativos y carcinomas triple negativos.<sup>10,11</sup>

**Clasificación del carcinoma de mama triple negativo**

La mayoría de los CMTN corresponden a carcinomas ductales invasores sin patrón específico (95%); sin embargo, algunos menos frecuentes corresponden a carcinomas medulares (0.4-1%), adenoideos quísticos, adenoescamosos y metaplásicos similares a fibromatosis con células en huso (< 1% cada uno), siendo éstas variedades menos agresivas y asociadas con menor tasa de recurrencia locorregional.<sup>12</sup> El CMTN usualmente expresa genes presentes en las células basales/mioepiteliales de la mama, incluyendo citoqueratinas de alto peso molecular (CK 5 y 17), P-cadherina, caveolina 1 y 2, nestina, CD44, EGFR y CTLA-4, así como factores de crecimiento como HGF, IGF.<sup>13,14</sup>

En el 2000 Perou y colaboradores<sup>15</sup> confirmaron la diversidad genética de los carcinomas de mama, desarrollando un sistema de clasificación taxonómica basado en patrones de expresión genética. Mediante microarreglos de cDNA se identificaron los subgrupos Luminal A, Luminal B, HER2, basal-like y Normal-like. Posteriormente, Sorlie demostró que los subtipos HER2 y basal-like tienen peores desenlaces; incluso en estadios tempranos I y II la supervivencia a 10 años se estimó en 89% para Luminal A, 83% para Luminal B, 77% para HER2, y 75% para TN.<sup>16,17</sup>

Las características clinicopatológicas entre los CMTN y el subtipo basal-like son similares; sin embargo, ellos no son sinónimos. El diagnóstico de un tumor triple negativo se realiza mediante inmunohistoquímica, y estima que sólo existe 80% de concordancia entre el subtipo molecular y el inmunofenotipo. Más del 90% de los tumores basal-like son triple negativos, mientras que 55-80% de los tumores triples negativos corresponden al subtipo basal-like.<sup>12,18,19</sup> Los tumores con disfunción de BRCA1, esporádica o familiar, tienden a presentar un fenotipo TN con predominio del subtipo basal-like (57%).<sup>13</sup>

Lehmann aplicó técnicas de secuenciación y expresión genética a CMTN, reportando seis subtipos (clasificación de Vanderbilt): basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), inmunomodulado (IM), mesenquimal (M), mesenquimal stem-like (MSL), luminal receptor de andrógenos (LAR).<sup>20</sup> Posteriormente, el mismo grupo de investigación refinó la clasificación

usando inmunohistoquímica y microdissección con láser, se observó que los subtipos MSL e IM tenían abundante infiltrado mesenquimal y linfocitario, respectivamente, lo que llevó a su eliminación dejando sólo cuatro subtipos.<sup>21</sup> Los tumores BL1 se encuentran asociados a mayor proliferación y pérdida de control de ciclo celular, así como a vías de reparación de ADN (ATR/BRCA) y genes como CHEK1 y MSH2; probablemente estos tumores tengan mejor respuesta a quimioterapia antimitótica y de daño al ADN; además, esos subtipos mostraron mayor supervivencia global, libre de progresión y mejor respuesta patológica completa (pCR). Por otra parte, los BL2 expresan aumentada señalización de las vías EGFR, NGT, MET y Wnt/B-catenina, lo que los hace candidatos a tratamiento con terapia blanco. En el subtipo M se encuentran involucradas vías de motilidad celular y diferenciación como Wnt, ALK, TGF- $\beta$ , angiogénesis, tienen características de diferenciación mesenquimal/sarcomatoide, resistencia a la quimioterapia y mayor probabilidad de metástasis pulmonares. Finalmente, los tumores LAR tienen una paradójica regulación hormonal que incluye síntesis de esteroides y andrógenos, alta expresión de mRNA del receptor de andrógenos (AR), coactivadores, moléculas de señalización cascada abajo del AR y mutaciones en PI3K; la mayoría son de tipo lobulillar con trofismo por ganglios y hueso.<sup>22</sup>

Investigadores de la Universidad de Baylor<sup>23</sup> y del *Unicancer Center*<sup>24</sup> han desarrollado sus propias clasificaciones moleculares. A pesar de sus diferencias metodológicas y número de muestras, todas aportan evidencia de la heterogeneidad del CMTN. En el futuro los subtipos moleculares y la clínica contribuirán al mejor manejo de las pacientes con CMTN.<sup>25</sup>

#### Tratamiento sistémico del carcinoma de mama triple negativo

Aunque el CMTN es una neoplasia con alta sensibilidad a quimioterapia y altas tasas de pCR con neoadyuvancia, tienen mayor riesgo de recurrencia en los primeros tres años de seguimiento.<sup>26,27</sup> Estudios señalan supervivencia a dos años de 44%,<sup>28</sup> supervivencia global de 13.3 meses al momento de las metástasis,<sup>29</sup> 7.3 meses con metástasis cerebrales,<sup>30</sup> y sólo 15% de los pacientes será capaz de recibir una tercera línea de tratamiento sistémico.<sup>31</sup>

A pesar de su heterogeneidad, la quimioterapia continúa siendo la única opción de tratamiento para la mayoría de los pacientes en estadios avanzados.<sup>32</sup> La elección del tratamiento del CMTN depende de

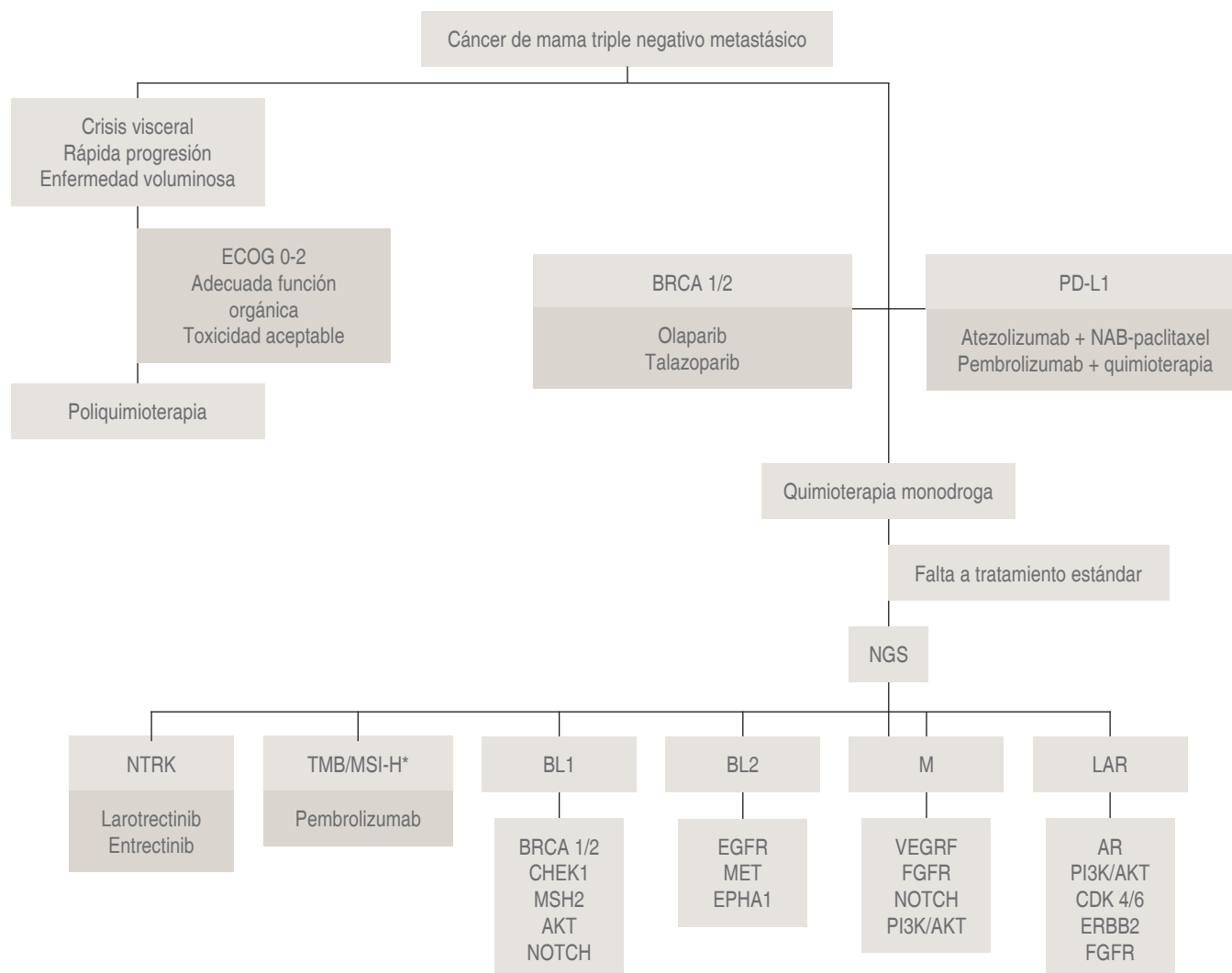
diversos factores y en la actualidad se cuenta con algunas dianas terapéuticas (*Figura 1*).

En el escenario metastásico los objetivos del tratamiento son mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y mejorar la calidad de vida (CdV). Mantener el tratamiento de primera línea hasta la progresión o toxicidad inaceptable ofrece beneficio en SLP y SG, pero la vigilancia de la toxicidad y la calidad de vida son indispensables.<sup>33,34</sup> Incluso en segunda línea mantener el tratamiento de manera continua se encuentra recomendado.<sup>35</sup>

Después de cada línea de tratamiento sistémico el número de pacientes que obtienen un beneficio clínico y en supervivencia es progresivamente menor,<sup>36</sup> la falla a tres líneas de tratamiento o el deterioro del estado funcional son indicaciones de continuar sólo con medidas de soporte. No obstante, una respuesta marginal seguida de progresión no se considera falla al tratamiento.<sup>32</sup>

Una gran variedad de agentes citotóxicos forman parte del arsenal terapéutico, incluyendo antraciclinas, taxanos, antimetabolitos, epotilonas, inhibidores de microtúbulos, agentes platinados entre otros (*Tabla 1*). Las combinaciones capecitabina + docetaxel,<sup>37</sup> gemcitabina + paclitaxel,<sup>38</sup> capecitabina + ixabepilona<sup>39</sup> han mostrado beneficio en la SG al compararse contra monodrogas; sin embargo, este hallazgo puede deberse a la ausencia de un brazo de monoterapia secuencial, tal como lo reportó el *E1193 Intergroup Trial*.<sup>40</sup> Las combinaciones de citotóxicos se reservan cuando se requiere una rápida y alta tasa de respuesta para estabilizar la enfermedad debido a una rápida progresión, crisis visceral o control de síntomas, a costa de mayor toxicidad; sin embargo, es posible que al controlar la enfermedad se reduce el riesgo de metástasis en sistema nervioso central, donde la quimioterapia tiene efecto nulo.<sup>32,41,42</sup> Un metaanálisis de 35 ensayos clínicos (16 de ellos en pacientes no metastásicos), que incluía 8,476 pacientes con CMTN, encontró que ixabepilona, docetaxel, gemcitabina, bevacizumab, paclitaxel y cisplatino se asocian a mayor tasa de respuesta (TR); mientras que cisplatino, eribulina y paclitaxel se relacionan con mayor SLP.<sup>43</sup>

Bevacizumab ha sido estudiado en CMTN; un estudio italiano informó TR de 58%, SLP de nueve meses y SG de 25 meses.<sup>44</sup> Un metaanálisis de tres ensayos clínicos (E2100, AVADO y RIBBON-1) encontró SLP de 8.1 meses versus 5.4 del grupo control, así como mayor TR y SG.<sup>45</sup> Sin embargo, debido a la falta de beneficio en SG la *Food and Drug Administration* (FDA) no aprobó el uso de bevacizumab, mientras que la *European Medicines Agency* lo aprobó sólo para casos HER2 negativo considerados con mal pronóstico. El papel de otras terapias biológicas y pe-



ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group 2; BRCA 1/2 = genes tipo 1 y 2 del cáncer de mama; PD-L1 = ligando 1 de la muerte programada; NGS = secuenciación de nueva generación; NTRK = receptor de tirosina cinasa neurotrópico; TMB/MSI-H = carga mutacional tumoral/inestabilidad microsatelital elevada; BL1 = basal-like-1; BL2 = basal-like 2; M = mesenchymal; LAR = receptor de andrógeno luminal; CHEK-1 = cinasa de punto de restricción tipo 1; MSH2 = proteína del gen MSH2; AKT = cinasa de la proteína B; NOTCH = vía de señalización NOTCH; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico; MET = transición epitelio-mesénquima; EPHA1 = receptor A1 del gen Efrina; VEGFR = receptor del factor de crecimiento vascular endotelial; FGFR = receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos; PI3K/AKT = vía de señalización intracelular fosfatidil-inositol 3 cinasa/cinasa de la proteína B; CDK 4/6 = cinasa dependiente de ciclina 4/6; ERBB2 = receptor tirosina cinasa de la proteína erbB2.

\*La determinación de inestabilidad microsatelital se realiza mediante inmunohistoquímica.

**Figura 1:** Propuesta de algoritmo de tratamiento para el carcinoma de mama triple negativo metastásico.

queñas moléculas no ha sido establecido claramente. El análisis de 15 estudios aleatorizados que incluían quimioterapia con alguna terapia dirigida (bevacizumab, cetuximab, sunitinib, sorafenib, tigazumab, veliparib, iniparib o lapatinib) sólo encontró discreto beneficio en SLP con quimioterapia/bevacizumab.<sup>46</sup>

#### Quimioterapia metronómica

Esta es una modalidad de tratamiento en la que dosis mínimas de quimioterapia, biológicamente efectivas, son administradas ininterrumpidamente; su blanco principal son las células endoteliales de los vasos tu-

morales lo que parece generar un efecto antiangiogénico. Otro mecanismo de acción antitumoral propuesto para la terapia metronómica es la disminución de las células T regulatorias inmunosupresoras. En la modalidad metronómica, la ciclofosfamida oral ha sido el fármaco más estudiado, otras opciones incluyen capecitabina y/o vinorelbine. Las TR son cercanas al 30%, mientras que la SLP alcanza los cuatro meses.<sup>47-49</sup>

### Nuevos agentes terapéuticos

#### *Anticuerpos conjugados con citotóxicos (ACC)*

Se componen de diversos citotóxicos unidos covalentemente a anticuerpos monoclonales que se unen a un antígeno blanco tumoral. El objetivo es administrar una potente dosis del citotóxico de manera selectiva a las células tumorales y minimizar el efecto tóxico en el resto de las células. Posterior a su unión con el antígeno específico, los ACC son internalizados y acoplados a los lisosomas, lo que libera el citotóxico a la célula diana. Otros mecanismos antitumorales incluyen la difusión y transporte del citotóxico a través de la membrana celular de las células adyacentes, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos o liberación de antígenos tumorales y moléculas asociadas a daño durante la apoptosis que pueden reclutar y activar células presentadoras de antígenos y linfocitos T en el microambiente tumoral.<sup>50</sup>

Sacituzumab-govitecan es un anticuerpo dirigido contra Trop2, una glicoproteína de superficie comúnmente expresada en carcinomas epiteliales con función de transporte transmembrana de calcio y activación de vías de señalización como NF-Kb, ciclina-D1 y ERK; unida a SN-38, un metabolito activo de irinotecan que inhibe la topoisomerasa-I. La FDA aprobó Sacituzumab-Govitecan con los resultados del estudio fase II IMMU-132-01, que demostró TR de 33% y duración de la respuesta de 7.7 meses.<sup>51</sup> El estudio confirmatorio ASCENT fue suspendido en abril 2020 al demostrar la eficacia de sacituzumab-govitecan en SLP (5.6 vs 1.7 meses) y SG (12.1 vs 6.7 meses) en 529 pacientes con CMTN al compararse con la elección del médico.<sup>52</sup>

#### *Inhibidores de PARP (BRCA 1/2)*

Los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2 codifican proteínas involucradas en la reparación de rupturas de doble cadena de ADN mediante el sistema de recombinación homólogo (HRP).<sup>53,54</sup> PARP1 (poli[ADP-ribosa] polimerasa) es una enzima responsable de reparar rupturas monocatenarias del ADN.<sup>55</sup> Si

una ruptura monocatenaria no es reparada, se produce una ruptura bicatenaria que puede ser reparada por el HRP.<sup>56</sup> Por lo tanto, al inhibir PARP1 en presencia de deficiencias del HRP (como sucede en mutaciones de BRCA1/2), las rupturas de ADN no son reparadas y se produce muerte celular mediante el mecanismo llamado «letalidad sintética».<sup>57</sup> Se estima que 5-10% de los CMTN presentan mutaciones de BRCA1/2, y su determinación tiene impacto predictivo.<sup>58</sup>

Olaparib es un inhibidor de PARP aprobado por la FDA en 2018 para el tratamiento de CMTN con mutaciones de BRCA de acuerdo al estudio OlympiAD, el cual reclutó 302 pacientes con carcinoma de mama metastásico RE+ y triple negativos con sospecha o confirmación de mutaciones de BRCA1/2 con asignación aleatoria a olaparib o quimioterapia (capecitabina, eribulina o vinorelbine). La SLP fue siete meses versus 4.2 y TR de 59% versus 28% a favor del grupo experimental.<sup>59</sup> El análisis posterior no mostró mejoría estadística en SG; quienes lo recibieron como primera línea de tratamiento tuvieron mayor beneficio en la SG, 22.6 versus 14.7 meses, respectivamente, (HR 0.51 95% IC 0.29-0.90).<sup>60</sup>

**Tabla 1:** Agentes citotóxicos disponibles para el tratamiento del carcinoma de mama receptor del factor de crecimiento epidérmico humano negativo.

Fármacos	Combinaciones
Antraciclinas	AC: doxorrubicina + ciclofosfamida
Doxorrubicina	EC: epirubicina + ciclofosfamida.
Epirubicina	CMF: ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo
Doxorrubicina liposomal pegilada	DC: docetaxel + ciclofosfamida
Taxanos	GT: gemcitabina + paclitaxel
Paclitaxel	GC: gemcitabina + carboplatino
Docetaxel	CbT: carboplatino + paclitaxel
NAB-Paclitaxel	
Antimetabolitos	
Capecitabina	
Gemcitabina	
5-Fluorouracilo	
Inhibidor de microtúbulos	
Vinorelbina	
Eribulina	
Platinos	
Cisplatino	
Carboplatino	
Epitilonas	
Ixabepilona	
Análogos de la camptotecina	
Irinotecan	
Sacituzumab govitecan	



Tabla 2: Moléculas en investigación para el tratamiento del carcinoma de mama triple negativo.

Molécula	Diana	Combinación	Fase	Identificador de ensayo clínico
PVX410	Vacuna	Cisplatino	I/II	NCT03362060
S 81694	TTK	Paclitaxel	I/II	NCT03411161
Gedatolisb	PI3K/AKT/m-TOR	Talazoparib	I	NCT03911973
Abemaciclib	CDK4,6		II	NCT03130439
MLN0128 y MLN8237	TORC 1,2		I	NCT02719691
	Aurora A			
Icotinib	EGFR		II	NCT02362230
Dinaciclib	CDK 1,2,5,9	Pembrolizumab	Ib	NCT01676753
Galunisertib	TGF- $\beta$	Paclitaxel	I	NCT02672475
Bemcentinib	AXL kinase	Pembrolizumab	II	NCT03184558
M7824	TGF- $\beta$	Eribulin	I	NCT03579472
Binimetinib	MEK 1,2	Pembrolizumab	I/II	NCT03106415
Enobosarm	Receptor de andrógenos	Pembrolizumab	II	NCT02971761
L-NMMA	i-NOS	Docetaxel	I/II	NCT02834403
SGN-LIV1A	Transportador de Zinc	Pembrolizumab	I/II	NCT03310957
Onalespib	Hsp 90	Paclitaxel	I	NCT02474173
Decitabin	DNA metiltransferasa	Carboplatin	II	NCT03295552
AZD8186	PI3K $\beta$	Docetaxel	I	NCT03218826
Talazoparib	PARPi	Sacituzumab govitecan	I/II	NCT04039230
Inmunoféresis LW-02	sTNF-R	Paclitaxel + carboplatino	I/II	NCT04004910
PMD-026	RSK1-4		I/Ib	NCT04115306
Camrelizumab	PD-1	NAB-Paclitaxel + famitinib	II	NCT04129996
LN-145	Linfocitos infiltrantes de tumor		II	NCT04111510
Ipasertib	AKT	Atezolizumab + NAB-Paclitaxel	III	NCT04177108
Binimetinib	ERK, CDK 4/6	Palbociclib	I/II	NCT04494958
Ipatasertib	PI3k/AKT/mTOR	Quimioterapia	Ila	NCT04464174
TTAC-0001	VGFR2	Pembrolizumab	Ib	NCT03720431
HX008	PD-1	Cisplatino + gemcitabina	I/II	NCT04750382
INF-a2b + Rintatolimod + Celecoxib	Modulación de citosinas	Pembrolizumab	I	NCT03599453

Otro inhibidor de PARP1/2 aprobado por la FDA en 2018 es talazoparib. El estudio fase III EMBRCA reclutó y asignó 431 pacientes con mutación deletérea o sospechosa de BRCA1/2 a recibir talazoparib o quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbine). La SLP fue 8.6 versus 5.6 meses para talazoparib y quimioterapia, respectivamente (HR 0.54,  $p < 0.001$ ) y las tasa de respuesta fue 62% versus 27%, en cada grupo. En el grupo con CMTN (190 pacientes) se observó una disminución del riesgo de progresión del 40%.<sup>61</sup>

#### *Inhibidores de punto de control inmunológico (ICI)*

El receptor de muerte programada 1 (PD-1) es una proteína transmembrana inhibitoria expresada en cé-

lulas T, B y NK. La interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 se promueve en presencia citosinas efectoras (INF- $\gamma$ ) y sirve como punto de control inmunológico para frenar la respuesta citotóxica de los linfocitos T. La interacción PD-1/PD-L1-2 inhibe la apoptosis de las células tumorales, promoviendo la disminución de linfocitos T efectoras y su conversión a linfocitos T reguladores (Treg), por lo que al bloquear este eje con ICI se puede mejorar la inmunidad contra el tumor.<sup>62-64</sup>

En el año 2018, el estudio IMpassion130 dio la entrada oficial de la inmunoterapia en combinación con quimioterapia al arsenal terapéutico del CMTN. El estudio aleatorizó 902 pacientes con CMTN para recibir 6 ciclos NAB-paclitaxel y atezolizumab vs NAB-paclitaxel/placebo, independientemente de la expresión

de PD-L1 (40% de los pacientes tenían expresión de PD-L1 positivo >1% en células inmunes infiltrantes al tumor medido con la clona SP142). La SLP fue 7.2 meses el grupo con atezolizumab versus 5.5 con placebo.<sup>65</sup> Los datos maduros de SG en la población a tratar mostraron 21.0 versus 18.7 meses para atezolizumab y placebo, mientras que en subgrupo de pacientes PD-L1+ fue de 25.4 versus 18.0 meses, respectivamente.<sup>66</sup>

Debido a los problemas con el uso y disponibilidad del NAB-paclitaxel a nivel mundial, se desarrolló un estudio subsecuente con características de reclutamiento similares, usando paclitaxel semanal (IMpassion131). La adición de atezolizumab no mostró beneficio en el objetivo primario de SLP en la población PD-L1+ ni en la población a tratar. Tampoco se identificaron subgrupos que pudieran beneficiarse con la combinación y la SG fue numéricamente menor en el grupo de atezolizumab.<sup>67</sup> Los resultados de ambos estudios generaron polémica desde su presentación en el congreso ESMO 2020; algunos expertos argumentan heterogeneidad tumoral entre ambos estudios, otros consideran la proporción de pacientes con mutaciones de BRCA, dato que no fue reportado en el IMpassion131, uso de esteroides para la premedicación del paclitaxel así como la aplicación de antibióticos como factores que podrían interferir con la respuesta terapéutica a la inmunoterapia.<sup>68</sup> Actualmente, atezolizumab se encuentra aprobado por la FDA en combinación con NAB-paclitaxel para pacientes con CMTN metastásico o localmente avanzado inoperable que expresan PD-L1 > 1%.

En relación a pembrolizumab como agente único, los estudios iniciales reportaron control de la enfermedad entre el 9 y 23% de los casos.<sup>69,70,71</sup> Cuando se comparó con los efectos de la quimioterapia no se detectó algún beneficio en la SG, excepto en el subgrupo con CPS > 20 (marcador combinado positivo [CPS] por clona 22C3).<sup>72</sup> Recientemente, los resultados del ensayo KEYNOTE-355 fueron publicados y debido a ellos se consiguió su aprobación rápida por la FDA para utilizar la combinación Pembrolizumab con quimioterapia en CMTN con CPS>10. KEYNOTE-355 fue un ensayo clínico, fase III, con diseño aleatorio para recibir pembrolizumab y quimioterapia o placebo y quimioterapia (NAB-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina + carboplatino). En el grupo de pacientes con CPS > 10 la SLP fue 9.7 meses con pembrolizumab versus 5.6 meses con placebo. En los grupos de CPS > 1 y en la población a tratar la SLP no se registraron diferencias estadísticas. El ensayo permitió el uso de esteroides como parte de la premedicación de la quimioterapia.<sup>73</sup>

### *Microsatélites y tumor mutation burden (TMB)*

Los microsatélites son cadenas cortas de ADN no codificante en la que una cadena de nucleótidos se repite hasta 100 veces. El sistema de reparación de errores de apareamiento (MMR) cuenta con una serie de enzimas que detectan errores al incorporar nucleótidos en la nueva cadena de replicación. Si éstos no son reparados, una de las células hija contendrá el error y generará una mutación que induce proteínas no funcionales. En humanos existen cinco genes de importancia para el MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y PMS1. Los carcinomas se consideran con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) cuando dos o más genes se encuentran mutados.<sup>74</sup> A diferencia de otros tumores, la MSI-H ha sido registrada en menos del 1.8% de los casos con cáncer de mama.<sup>75</sup>

Las mutaciones somáticas son la fuente principal de neoantígenos específicos del tumor, claves en la inmunidad antitumoral. Una alta TMB se asocia a alta tasa de neoantígenos, linfocitos T infiltrantes, y respuesta a ICI. Se considera que un tumor es hipermutado cuando la TMB es > 10 mut/Mb. En cáncer de mama solo el 5% de los casos muestran carga mutacional elevada, la cual se asocia con el carcinoma lobulillar, predominantemente. Aparentemente, la TMB es mayor entre los tumores metastásicos en comparación con aquellos en etapas localizadas (3.8 versus 2.0 mut/Mb). Igualmente, la TMB se ha reportado elevada en casos con CMTN (1.8) en los carcinomas que expresan RE positivos (1.1). La mayoría de los tumores de mama hipermutados se asocian a disregulación de la familia AID/APOBEC (59%), MMR (36.4%), POLE (3.4%) y HRP (1.0%). Las alteraciones de APOBEC se asocian a mayor expresión de PD-L1 y mutaciones de PI3K.<sup>76</sup> Independientemente de la estirpe tumoral, pembrolizumab se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos metastásicos que han fallado al tratamiento estándar y que expresan alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) o deficiencias del sistema MMR así como en casos con TMB > 10 mut/Mb.<sup>77,78</sup>

### *NTRK*

Las cinasas del receptor de tropomiosina A, B y C (TRKA, TRKB, TRKC) se encuentran codificadas en los genes NTRK1, NTRK2 y NTRK3, respectivamente. Las fusiones que involucran NTRK fueron algunas de las primeras traslocaciones descritas en el

cáncer, ellas generan proteínas de fusión activas que resultan en la activación ininterrumpida de segundos mensajeros. Aunque los tres genes de NTRK son susceptibles de fusión, la mayoría se generan en NTRK1 y NTRK2. Aproximadamente 1% de los tumores sólidos presentan genes de fusión con NTRK, algunas de ellas se asocian con tumores raros. Por ejemplo, la fusión ETV6-NTRK3 se encuentra en carcinoma secretor análogo mamario (90-100%), carcinoma mamario secretor (> 90%), fibrosarcoma infantil (90-100%) y nefrona mesoblástico congénito (83%).<sup>79,80</sup>

La FDA aprobó el uso de larotrectinib y entrectinib para tumores sólidos metastásicos que presenten genes de fusión con NTRK que hayan fallado al tratamiento estándar, independientemente de la estirpe del tumor primario, debido a las altas tasas de respuesta 79% (16% de respuestas completas) y 57% (7% de respuestas completas), y duración de la misma a 12 meses 80 y 45% con larotrectinib y entrectinib, respectivamente.<sup>81,82</sup>

### Terapias en desarrollo

Actualmente, múltiples nuevos agentes antitumorales se encuentran bajo investigación en ensayos clínicos. Algunos de esos ensayos están evaluando la actividad y seguridad de nuevas moléculas dirigidas a inhibir vías de señalización como PI3K, mTOR, TORC, EGFR, TGF $\beta$ , MEK, *Hot Shock Proteins* (Hsp90). Otros estudios se han enfocado en analizar el papel de alguna combinación de fármacos conocidos con moléculas nuevas, tales como los inhibidores de puntos de control inmunológico<sup>83</sup> (Tabla 2).

### Receptor de andrógenos

El receptor de andrógenos (RA) funciona como un factor de transcripción nuclear. Su vía de señalización se encuentra entrelazada con otras vías como PI3K-AKT-mTOR y MAPK, y con proteínas como FOXA1, PTEN, HER2 y HER3. Se estima que entre 10 a 35% de los CMTN sobreexpresan RA.<sup>84-86</sup> En un estudio fase II de pacientes con CMTN y expresión de RA > 10%, se observó beneficio clínico a seis meses de 19% y SLP de 12 semanas con bicalutamida.<sup>87</sup> El acetato de abiraterona es un potente inhibidor selectivo irreversible de la enzima 17-alfa-hidroxilasa/17-liasa; el tratamiento de 146 pacientes tratados con abiraterona y prednisona mostró beneficio clínico a seis meses de 20%, así como SLP de 2.8 meses.<sup>88</sup> Enzalutamida logró beneficio clínico a 16 semanas de 35% (TR 8%) con SLP de 14.7 semanas en 75 pacientes.<sup>89</sup>

### Vía PI3K/AKT/mTOR

Se trata de una vía de señalización clave en la carcinogénesis que promueve la supervivencia y proliferación celular.<sup>90,91</sup> El *Cancer Genome Atlas* ha reportado mutaciones en 7% de PI3K, pérdida de PTEN en 35% y de INPP4B en 30% en CMTN.<sup>92</sup>

Ipatasertib es un inhibidor selectivo de AKT. El estudio LOTUS aleatorizó 124 pacientes con CMTN metastásico a paclitaxel e ipatasertib versus paclitaxel más placebo. Los pacientes fueron clasificados conforme a la expresión de PTEN por IHQ o alteraciones de PI3K/AKT1/PTEN, usando secuenciación de nueva generación (NGS). La SLP global fue 6.2 meses con ipatasertib versus 4.9 meses la combinación con placebo, en el subgrupo con baja expresión de PTEN fue 6.2 versus 3.7 meses, y en el grupo con alteraciones de PI3K/AKT1/PTEN de 9.0 versus 4.9 meses, respectivamente. La SG favoreció al grupo de ipatasertib con 23.1 meses.<sup>93</sup> Capivasertib, otro inhibidor selectivo de AKT, en combinación con paclitaxel versus paclitaxel y placebo mostró SLP de 5.9 meses versus 4.2 meses y SG de 19.1 versus 12.6 meses, respectivamente.<sup>94</sup>

### Inhibidores de NOTCH

La vía NOTCH es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de los tejidos e involucra las comunicaciones yuxtacrinas intercelulares que interactúan físicamente mediante ligandos transmembrana (DLL1, DLL3, DLL4 y JAG1-4) y receptores NOTCH 1-4.<sup>95</sup> La activación de receptores NOTCH, la pérdida de sus reguladores negativos y la activación de la vía RAS juegan un importante papel en la regulación del crecimiento, supervivencia, función endotelial, angiogénesis y diferenciación tumoral.<sup>96,97</sup> Actualmente, se encuentran en desarrollo inhibidores de la vía NOTCH, como PF-03084014 un inhibidor selectivo no competitivo de la gamma-secretasa que, en combinación con docetaxel, mostró adecuado perfil de toxicidad y limitada actividad antitumoral en pacientes con CMTN intensamente tratadas.<sup>98</sup>

### MET

El oncogén MET codifica el receptor con función de tirosina cinasa para el *hepatocyte growth factor* (HGF). La activación de este eje es un evento importante en la iniciación y progresión del cáncer, promoviendo la supervivencia celular, angiogénesis, la invasión y metástasis. La sobreexpresión de MET



constituye un factor de mal pronóstico y agresividad, independientemente de la histología tumoral; se encuentra descrita hasta en 30% de los carcinomas mamaros (predominantemente en BL y CMTN), y es excepcional en estadios tempranos.<sup>99</sup>

Diversas estrategias para bloquear el eje MET/HGF han sido investigadas. Foretinib es un inhibidor multikinasa que, en 37 pacientes con CMTN, logró enfermedad estable en 40.5% con duración de la respuesta de 5.4 meses.<sup>100</sup> Otros inhibidores como cabozantinib y tivantinib han sido explorados con pobres resultados.<sup>101,102</sup> Olartuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a HGF inhibiendo la señalización MET/HGF, que no tradujo beneficio significativo al combinarse con bevacizumab + paclitaxel.<sup>103</sup>

Las *Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell* (CAR-T) son células inmunitarias modificadas genéticamente para tener un efecto tumoricida ante un antígeno específico.<sup>104</sup> La aplicación de CAR-T dirigidas contra cMET de manera intratumoral ha sido explorada en estudios preclínicos y fase I, observando adecuada tolerancia y respuesta inflamatoria dentro del tumor; su eficacia clínica continúa en investigación.<sup>105</sup>

#### *Otros anticuerpos conjugados*

Lidiratuzumab vedotin (LV) es un anticuerpo dirigido contra LIV-1, un transportador transmembranal de zinc con actividad de metaloproteasa que se asocia a transición epitelio-mesenquimal, unido a monometil auristatina E (MMAE) un potente inhibidor de microtúbulos; aplicado en CMTN se encontraron TR de 32% y SLP de 11.3 semanas.<sup>50</sup>

#### *Vacunas de antígenos asociados a tumor*

La identificación de epítopes proteicos derivados de antígenos asociados a tumor (AAT) se ha empleado en el desarrollo de vacunas para el tratamiento del cáncer. Algunos trabajos sugieren asociación entre AAT y peor pronóstico, mayor prevalencia de los mismos en tumores desdiferenciados y en estadios avanzados. Se ha encontrado mayor expresión de *New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma-1* (NY-ESO-1) y *Wilms Tumor Antigen* (WT-1) en CMTN que en RE+. <sup>106</sup> Un ensayo fase II aplicó una vacuna de 19 péptidos derivados de 11 AAT a 14 pacientes con CMTN refractario a tratamiento. Seis pacientes mostraron enfermedad estable, aunque sólo 10 completaron las aplicaciones establecidas, las cuales tuvieron SLP de 5.8 meses y SG de 24.0 meses.<sup>107</sup>

## CONCLUSIONES

El CMTN representa una entidad agresiva y de pronóstico pobre que afecta mayormente a mujeres jóvenes afroamericanas. En el escenario metastásico las expectativas de supervivencia son limitadas debido a la frecuente afección pulmonar, hepática y en SNC. Los fármacos empleados ofrecen altas tasas de respuesta pero de corta duración. La heterogeneidad del CMTN ha impulsado el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas que puedan mejorar la eficacia del tratamiento y el pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71: 7-33.
2. Rida, P, Ogden A, Ellis IO, Varga Z, Wolff A, Traina T et al. First international TNBC conference meeting report. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 169: 407-412.
3. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2016; 20 (8): 93-107.
4. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363 (20): 1938-1948.
5. Van Mechelen M, van Herck A, Punie K, Nevelsteen I, Smeets A, Neven P et al. Behavior of metastatic breast cancer according to subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 181 (1): 115-125.
6. Chen L, Cook LS, Tang MT, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL et al. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 157 (3): 545-554.
7. Dawood S. Triple-negative breast cancer. *Epidemiology and management options*. *Drugs*. 2010; 70 (17): 2247-2258.
8. Brewster AM, Chavez-McGregor M, Brown P. Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (13): e625-634.
9. Lund MJ, Trivers KF, Porter PL, Coates RJ, Leyland-Jones B, Brawley OW et al. Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113 (2): 357-370.
10. Breast Cancer Association Consortium. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med*. 2021; 384 (5): 428-439.
11. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384 (5): 440-451.
12. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13 (11): 674-690.
13. Pourteimoor V, Mohammadi-Yeganeh S, Paryan M. Breast cancer classification and prognostication through diverse systems along with recent emerging findings in this respect; the dawn of new perspectives in the clinical applications. *Tumour Biol*. 2016; 37 (11): 14479-14499.
14. Navarrete-Bernal MGC, Cervantes-Badillo MG, Martínez-Herrera JF. Biological landscape of triple negative breast cancers expressing CTLA-4. *Front Oncol*. 2020; 10: 1206.

15. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Renshaw SA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406 (6797): 747-752.
16. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 8418-8423.
17. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price K, Crivellari D, Snyder R et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph-node negative disease: results from the international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (25): 3083-3090.
18. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2206-2223.
19. Prat A, Adamo B, Cheang M, Anders C, Carey L, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (2): 123-133.
20. 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.
21. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson K, Shyr Y et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0157368.
22. Nunnery SE, Mayer IA, Balko JM. Triple-negative breast cancer: breast tumors with an identity crisis. *Cancer J*. 2021; 27 (1): 2-7.
23. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res*. 2007; 9 (5): R65. doi: 10.1186/bcr1771.
24. Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, Campion L, Vanier A, Gouraud W et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Res*. 2015; 20: 17-43.
25. Ahn SG, Kim SJ, Kim C, Jeong J. Molecular classification of triple-negative breast cancer. *J Breast Cancer*. 2016; 19: 223-230.
26. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich M L, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (18): 3342-3354.
27. 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. doi: 10.1186/1477-7819-12-95.
28. Chen L, Linden HM, Anderson BO, Li CI. Trends in 5-year survival rates among breast cancer patients by hormone receptor status and stage. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 147 (3): 609-616.
29. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9 (1): 29-33.
30. Jin J, Gao Y, Zhang J, Wang L, Wang B, Cao J et al. Incidence, pattern and prognosis of brain metastases in patients with metastatic triple negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18: 446. doi: 10.1186/s12885-018-4371-0.
31. Pogoda K, Niwinska A, Murawska M, Pieńkowski T. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Med Oncol*. 2013; 30 (1): 388. doi: 10.1007/s12032-012-0388-4.
32. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M S, André F et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020; 31 (12): 1623-1649.
33. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Guidelines, v2.2021 2021, march 12th. [Accessed march 19, 2021]. Available in: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
34. Jung SY, Rosenzweig M. Sequential metastatic breast cancer chemotherapy: should the median be the message? *Front Public Health*. 2013; 11: 49. doi: 10.3389/fpubh.2013.00049.
35. Claessens AKM, Erdkamp FLG, Lopez-Yurda M, Bouma JM, Honkoop A et al. Secondary analyses of the randomized phase III Stop&Go study: efficacy of second-line intermittent versus continuous chemotherapy in HER2-negative advanced breast cancer. *Acta Oncol*. 2020; 59 (6): 713-722.
36. Telli M, Carlson RW. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009; 9 (Supl 2): S66-S72.
37. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2812-2823.
38. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Antonio C. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (24): 3950-3957.
39. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung HC. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (33): 5210-5217.
40. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S. Phase III trial of oxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003; 21 (4): 588-592.
41. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016; 10: 25-36.
42. Dear F, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (12): CD008792. doi: 10.1002/14651858.CD008792.pub2.
43. Tian Q, Du P, Li S, Bai Z, Yong Y, Zenget J et al. Effect of antitumor treatments on triple-negative breast cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (45): e8389.
44. Gamucci T, Mentuccia L, Natoli C, Sperduti I, Cassano A, Michelotti A et al. A real world multicentre retrospective study of paclitaxel-bevacizumab and maintenance therapy as first line for HER2-negative metastatic breast cancer. *J Cell Physiol*. 2017; 232 (6): 1571-1578.
45. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer:

- pooled and subgroup analyses of data from 2,447 patients. *Ann Oncol.* 2013; 24 (119): 2773-2780.
46. Ge L, Tang Y, Zhang QN, Tian JH, Wang XH, Pieperet D et al. A network meta-analysis on the efficacy of targeted agents in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (35): 59539-59551.
47. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, Scaltriti L, Cicchiello F, Ciccarese M et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (Mvnr) and capecitabine (m CAPE) in advanced HER2 negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of VICTOR 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 160 (3): 501-509.
48. Montagna E, Bagnardi V, Canello G, Sangalli C, Pagan E, Iorfida M et al. Metronomic chemotherapy for first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer: a phase II trial. *Breast Care (Basel).* 2018; 13 (3): 177-181.
49. Schmidt M. Dose-dense chemotherapy in metastatic breast cancer: shortening the time interval for a better therapeutic index. *Breast Care (Basel).* 2016; 11: 22-26.
50. McGuinness JE, Kalinsky K. Antibody-drug conjugates in metastatic triple negative breast cancer: a spotlight on sacituzumab govitecan, ladiratuzumab vedotin, and trastuzumab deruxtecan. *Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21 (7): 903-913. doi: 10.1080/14712598.2021.1840547.
51. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolane SM, Isakoff SJ, Diamond JR et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380 (8): 741-751.
52. Bardia A, Tolane SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo H et al. LBA17-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). *Annals of Oncology.* 2020; 31 (Suppl\_4): S1142-S1125.
53. Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends Mol Med.* 2002; 8 (12): 571-576.
54. Venkiteraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 2002; 108: 171-182.
55. Ambrogio F, Fornili M, Boracchi P, Trerotola M, Relli V, Simeone P et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. *PLoS One.* 2014; 9: e96993.
56. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ Jr, Vahdat LT et al. First-in- human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2015; 21 (17): 3870-3878.
57. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med.* 2016; 8 (362): 362ps17.
58. Hartman AR, Kaldete RR, Sailer LM, Painter L, Grier CE, Endsley RE et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer.* 2012; 118 (11): 2787-2795.
59. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda M et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377 (6): 523-533.
60. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30 (4): 558-566.
61. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalvez A, Lee KH et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379: 753-763.
62. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000; 192 (7): 1027-1034.
63. Amarnath S, Mangus CW, Wang JC, Wei F, He A, Kapoor V et al. The PDL1-PD1 axis converts human TH1 cells into regulatory T cells. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (111): 111ra20.
64. Spranger S, Spaepen RM, Zha Y, Williams J, Meng Y, Ha TT et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T (regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8 (+) T cells. *Sci Transl Med.* 2013; 5: 200ra116. doi: 10.1126/scitransl.3006504.
65. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2108-2121.
66. Schmid P, Rugo HS, 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.
67. Miles DW, Gligorov J, André F, Russell K, Donica M, O'Shaughnessy J et al. Abstract LBA15: Primary results from IMpassion131, a double-blind placebo-controlled randomized phase III trial of first-line paclitaxel atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology.* 2020; 31 (Suppl\_4): S1147-S1148.
68. Franzoi MA, Azambuja E. Atezolizumab in metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 and 131 trials - how to explain different results? *ESMO Open.* 2020; 5: e001112. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001112.
69. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Pusztai L et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (21): 2460-2467.
70. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, De Laurentis M, Nanda R et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019; 30 (3): 405-411.
71. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019; 30 (3): 397-404.
72. Cortés J, Lipatov, Im S-A, Gonçalves A, Lee KS, Schmid P et al. LBA21: KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol.* 2019; 30 (5): 859-860.
73. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020; 396 (10265): 1817-1828.
74. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138 (6): 2073-2087.



75. Horimoto Y, Thinzar HM, Saeki H, Kitano S, Nakai K, Sasaki R et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein expressions in lymphocyte-preominant breast cancer. *Cancer Sci.* 2020; 111 (7): 2647-2654.
76. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, Kim D, Buendia-Buendia J, Winer E et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31 (3): 387-394.
77. Marcus L, Lemery S J, Patricia Keegan P, Pazdur R. FDA Approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2019; 25 (13): 3753-3758.
78. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (10): 1353-1365.
79. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15 (12): 731-747.
80. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol.* 2019; 72 (7): 460-467.
81. Hong D, DuBois S G, Kummur S, Farago A, Albert C, Rohrberg K et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (4): 531-540.
82. Doebele R C, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (2): 271-282.
83. National Institute of Health. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [Access 01 march 2021] Available in: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative&cond=Metastatic+Breast+Cancer&recrs=a&age\\_v=&age=1&gndr=&type=Intr&rslt=Without&phase=0&phase=1&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=triple+negative&cond=Metastatic+Breast+Cancer&recrs=a&age_v=&age=1&gndr=&type=Intr&rslt=Without&phase=0&phase=1&Search=Apply)
84. Tan MH, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong EL. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2015; 36 (1): 3-23.
85. Georget V, Térouanne B, Nicolas J, Sultan C. Mechanism of antiandrogen action: key role of hsp90 in conformational change and transcriptional activity of the androgen receptor. *Biochemistry.* 2002; 41 (39): 11824-11831.
86. Kono M, Fujii T, Lim B, Karuturi MS, Tripathy D, Ueno NT. Androgen Receptor function and androgen receptor-targeted therapies in breast cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (9): 1266-1273.
87. Gucaip A, Tolaney S, Isakoff SJ, Liu MC, Carey LA, Blackwell K et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19 (19): 5505-5512.
88. Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghachian 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.
89. 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 (Supl 15): 1003.
90. Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002; 296 (5573): 1655-1657.
91. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell.* 2007; 129 (7): 1261-1274.
92. Bhaskar PT, Hay N. The two TORCs and kt. *Dev Cell.* 2007; 12 (4): 487-502.
93. Kim SB, Dent R, Im SA, Espié M, Blau S, Tan AR et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1360-1372.
94. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: The PAKT trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38 (5): 423-433.
95. Kopan R, Ilangan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell.* 2009; 137 (2): 216-233.
96. Ranganathan P, Weaver KL, Capobianco AJ. Notch signalling in solid tumours: a little bit of everything but not all the time. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11 (5): 338-351.
97. Hu YY, Zheng MH, Zhang R, Liang YM, Han H. Notch signaling pathway and cancer metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 727: 186-198.
98. Locatelli MA, Aftimos P, Dees EC, LoRusso PM, Pegram MD, Awada A et al. Phase I study of the gamma secretase inhibitor PF-03084014 in combination with docetaxel in patients with advanced triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (2): 2320-2328.
99. Minuti G, Landi L. MET deregulation in breast cancer. *Ann Transl Med.* 2015; 3 (13): 181-187.
100. Rayson D, Lupichuk S, Potvin K, Dent S, Shenkier T, Dhesy-Thind S et al. Canadian Cancer Trials Group IND197: a phase II study of foretinib in patients with estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2-negative recurrent or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 157 (1): 109-116.
101. Tolaney SM, Ziehr DR, Guo H, Ng Mr, Barry WT, Higgins MJ et al. Phase II and biomarker study of cabozantinib in metastatic triple-negative breast cancer patients. *Oncologist.* 2017; 22 (1): 25-32.
102. Tolaney S M, Tan S, Guo H, Barry W, van Allen E, Wagle N et al. Phase II study of tivantinib (ARQ 197) in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Invest New Drugs.* 2015; 33 (5): 1108-1114.
103. Diéras V, Campone MM, Yardley DA. Randomized, phase II, placebo-controlled trial of onartuzumab and/or bevacizumab in combination with weekly paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2015; 26: 1904-1910.
104. Toulouie S, Johanning G, Shi Y. Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy in breast cancer: development and challenges. *J Cancer.* 2021; 12 (4): 1212-1219.
105. Tchou J, Zhao Y, Levine B L. Safety and efficacy of intratumoral injections of chimeric antigen receptor (CAR) T cells in metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2017; 5 (12): 1152-1161.
106. Curigliano G, Bagnardi V, Ghioni M, Louahed J, Brichard V, Lehmann FF et al. Expression of tumor-associated antigens in breast cancer subtypes. *Breast.* 2020; 49: 202-209.
107. Toh U, Sakurai S, Saku S, Takao Y, Okabe M, Iwakuma N et al. Early phase II study of mixed 19-peptide vaccine monotherapy for refractory triple-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2020; 111 (8): 2760-2769.