

EDITORIAL

TRIPLE NEGATIVOS EN CÁNCER DE MAMA: UN PERFIL DIFERENTE

La clasificación histológica del cáncer de mama no alcanza para reflejar la heterogeneidad de los tumores en su comportamiento biológico, ni permite identificar cuáles son los grupos de pacientes que se beneficiarán con la amplia gama de tratamientos que se ofrece para esta enfermedad.

El estudio genético ha permitido comprender el comportamiento biológico del cáncer de mama y predecir la evolución de las distintas formas de presentación de estos tumores.

Debido al alto costo de estos estudios en la práctica diaria, la mayor parte de los diagnósticos de rutina se realiza mediante hematoxilina-eosina y técnicas de inmunohistoquímica (IHQ). El reconocimiento de marcadores IHQ (receptores de estrógeno, progesterona, HER2/neu, queratinas basales o de alto peso molecular, queratinas lumbinales o de bajo peso molecular, p63 y EGFR entre los más importantes), pueden catalogar los carcinomas de mama en subtipos equivalentes a aquellos basados en perfiles de expresión génica.

La clasificación molecular de los carcinomas de mama reúne cinco subtipos: el luminal A y B, HER2 positivo, basal y similar a la mama normal.

De éstos, los triple negativos (TN), RE(-), RP(-) y HER2/neu (-), representan el 15% al 20% de los cánceres de mama.

Lehman y col., remarcó que no todos los triple negativos son basal like (BL), ni todos los BL son TN. El 80% de los TN son BL.

Los tumores TN representan un gran desafío, ya que se asocian a un elevado porcentaje de recurrencia y baja supervivencia cuando los comparamos con las formas lumbinales. Son fenotipos muy agresivos. Su evolución natural implica recaídas tempranas, dentro de los 3 años, y mayor posibilidad de metástasis pulmonares y cerebrales.

Entre los factores de riesgo, son pacientes obesas, con menarca precoz, afroamericanas, menores de 50 años y muchas de ellas asociadas a la mutación del BRCA1 y BRCA2.

Un grupo de la Universidad de Vanderbilt diferenció seis subtipos de triple negativos con características definidas y con sensibilidad diferente a los distintos tipos de quimioterapia.

El basal like 1 expresa genes relacionados con la reparación celular, con índices de proliferación (Ki67) muy altos, mayor al 70%, y con buenas respuestas a los taxanos, cisplatino y los inhibidores mTor.

Los BL 2, expresan genes relacionados con factores de crecimiento (EGFR y IGF1R), alto Ki67, p63 y CD10; responden a los taxanos y a los inhibidores de EGFR (lapatinib).

El mesenquimático (M), expresa genes relacionados con la motilidad y diferenciación celular. Son los carcinomas metaplásicos y responden a los inhibidores de la mTor (basatinib).

El inmunomodulador (IM), expresa genes relacionados con la respuesta inmune; son los carcinomas medulares y responden a los inhibidores de agentes reparadores de la poly ADP- ribosa polimerasa (PARP), el olaparib y veliparib.

Por último los LAR (luminal receptor androgénico), que expresan receptores relacionados con receptores de andrógenos y CK luminales y basales. Son los carcinomas apocrinos y responden a antagonistas de andrógenos como la bicalutamida.

Las pacientes que heredan mutaciones del BRCA1 y BRCA2 tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer invasivo y se caracterizan por presentar en sus células un déficit en la reparación del ADN, por lo que los inhibidores de la PARP podrían ser un blanco terapéutico.

Los esquemas más utilizados para obtener una respuesta patológica completa, se consiguen con 4 ciclos de cisplatino $7\text{mg}/\text{m}^2$ cada 12 horas.

En estadios tempranos, varios estudios evaluaron esquemas con platino solo y combinado.

En la reunión de ASCO 2013, se presentaron dos estudios de tratamiento neoadyuvante con platino. Fueron combinados con doxorubicina $20\text{mg}/\text{m}^2$ y paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$. Cuando se analizaron los resultados con carboplatino se obtuvo una respuesta patológica de 59% vs. 38% sin platino.

El rol del platino en TN temprano y avanzado, aún no está estrictamente establecido. Parecería estar influenciado por el estado de la mutación del BRCA1 y BRCA2. En los TN esporádicos, la respuesta sería más segura.

A la hora de planificar una cirugía, la decisión del control local/regional también se cuestiona. La cirugía conservadora está indicada en los estadios tempranos, mientras que la mastectomía podría aplicarse en avanzados y en aquellos casos en donde la mutación del gen plantee una mastectomía profiláctica.

Si bien las recaídas y las metástasis viscerales son una característica de estos tumores, el tratamiento conservador no está contraindicado. El complemento con la radioterapia lleva a tasas de recaídas similares al de la mastectomía.

Al ser tumores muy quimiosensibles puede intentarse una quimioterapia primaria para evaluar respuesta y determinar esquema terapéutico. El criterio del tratamiento neoadyuvante es lograr una respuesta patológica completa, y de esta manera predecir un mayor tiempo libre a la progresión, ya que la falta de respuesta sería un indicador directo de mal pronóstico.

Un estudio danés evaluó 1.000 pacientes con mastectomía y observó que las recidivas fueron mayores en los TN y en los HER2, en comparación a los luminales.

Es incierto decir que una forma es mejor que la otra a la hora de planificar una cirugía para pacientes con este tipo de tumor. Integrar variables clínicas, biológicas e histopatológicas, hace que el manejo del control local/regional sea un desafío.

Hasta que no se implementen guías para el manejo de los TN, la decisión del tratamiento no debe realizarse sólo teniendo en cuenta la clasificación molecular.

El tratamiento para el cáncer de mama ya dejó de ser una terapia estándar y debe considerarse a cada individuo en particular, teniendo en cuenta su edad, el deseo de fertilidad, el estadio, sus variables clínicas patológicas y la preferencia de cada paciente capacitado.

Dr. Luciano F. Cassab
Subdirector de Publicaciones