

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: GENERALIDADES, SITUACIÓN EN COSTA RICA Y NUEVAS TENDENCIAS PARA SU TRATAMIENTO

Salinas Meza, Adriana¹; Serrano Arias, Bruno¹; Soto Quesada, Ana Gabriela¹; Valenciano Fernández, Sofía¹
y Mora Román, Juan José²

¹Estudiante de Licenciatura en Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

²Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Resumen: El cáncer de mama es una proliferación clonal de células neoplásicas que inicia en la mama. El mismo se categoriza de acuerdo al subtipo histológico, al tamaño tumoral y al estadio. El subtipo histológico más agresivo es el triple negativo, siendo negativo para los receptores de estrógenos, progesterona y crecimiento epidérmico humano. A lo largo de la historia, el tratamiento contra este cáncer ha cambiado. Actualmente, el mismo consiste en una combinación de radioterapia, quimioterapia y cirugía. Sin embargo, se están investigando nuevas estrategias terapéuticas basadas en la inmunoterapia, las cuales han brindado resultados prometedores en estudios clínicos. La integración de inmunoterapias activas y pasivas como las vacunas y los anticuerpos monoclonales, y el uso de inhibidores de poli (adenosín difosfato o ADP-ribosa) polimerasa, solos o en conjunto con terapias clásicas, son alternativas para incrementar las posibilidades farmacoterapéuticas contra este tipo de cáncer.

Palabras clave: cáncer de mama, inmunoterapia, vacunas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa. Fuente: DeCS, BIREME.

Recibido: 8 Junio 2018. Aceptado: 2 Septiembre 2018. Publicado: 20 Octubre 2018.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. © All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER: GENERALITIES, SITUATION IN COSTA RICA AND NEW TRENDS FOR ITS TREATMENT

Abstract: Breast cancer is a clonal proliferation of neoplastic cells that starts in the breast. It is classified according to the histological subtype, the tumor size and the stage. The most aggressive histological subtype is triple negative, being negative for estrogens, progesterone, and human epidermal growth receptors. Throughout the history, treatment for this cancer has changed. Currently, it consists of a combination of radiotherapy, chemotherapy and surgery. However, new therapeutic strategies based on immunotherapy are being investigated, which have yielded good results in clinical studies. The integration of active and passive immunotherapies such as vaccines and monoclonal antibodies, and the use of poly (ADP or adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitors, alone or in combination with classical therapies, are alternatives to increase the pharmacotherapeutic possibilities against this type of cancer.

Key words: breast cancer, immunotherapy, vaccines, monoclonal antibodies, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor. Source: DeCS, BIREME.

GLOSARIO

ADP: adenosín difosfato
ADCC: citotoxicidad dependiente de anticuerpos
ARNm: ácido ribonucleico mensajero
BRCA1: cáncer de mama tipo 1
BRCA2: cáncer de mama tipo 2
CIT: inmunoterapia contra el cáncer
CTLA-4: proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico
EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
ER: receptor de estrógenos
FasL: ligando de la proteína Fas
gBRCAm: BRCA germinal mutado
HEGF: factor de crecimiento epidérmico humano
HER2: factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2
HLA-A2: antígeno leucocitario humano A2
IgG: inmunoglobulina G
IL: interleucina
INF- γ : interferón gamma
MHC: complejo mayor de histocompatibilidad
NK: natural killer
PARP: poli (ADP-ribosa) polimerasa
PD-1: proteína 1 de muerte programada
PD-L1: ligando 1 de muerte programada
PR: receptor de progesterona
TCR: receptor de linfocitos T

TGF- β : factor de crecimiento transformante β
Th1: linfocitos T cooperadores 1
Th2: linfocitos T cooperadores 2
TILs: infiltración de linfocitos en el tumor
TNBC: cáncer de mama triple negativo
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una proliferación clonal de células neoplásicas que se inicia en la mama. Sus causas exactas se desconocen, pero se sabe que un tumor surge principalmente de un desorden genético, que conlleva a una serie de mutaciones o cambios moleculares suficientes para dar origen a un estado maligno. Como consecuencia de esas mutaciones, la transducción de señales de la célula se ve alterada, llevando a un crecimiento celular descontrolado, resistencia a la muerte celular y angiogénesis, y un estado metastásico invasivo. Hay investigaciones que muestran que algunas mujeres poseen ciertos factores de riesgo, incrementando su posibilidad de padecerlo [1, 2].

A nivel mundial, para el 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 570000 muertes por este tipo de cáncer (siendo el 15 % de todas las muertes por cáncer aproximadamente). Actualmente, las mayores tasas de incidencia se dan en regiones desarrolladas, pero están en aumento en todas las partes del mundo. Además, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) 92000 mujeres mueren al año de esta enfermedad, a pesar de los esfuerzos realizados para fomentar su diagnóstico temprano. En el caso de Europa, se diagnosticaron cerca de 1700000 casos en el 2012, y se estimaron 131000 muertes por cáncer de mama [3, 4, 5].

Como complemento, la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) declaran que una de cada ocho mujeres serán diagnosticadas con cáncer de mama en algún momento de sus vidas (los hombres también pueden presentar este cáncer, aunque es poco común). Por otra parte, la Sociedad Americana de Cáncer (ACS, por sus siglas en inglés) asegura que nueve de 10 muertes por esta patología ocurren en mujeres mayores de 50 años [6, 7].

A nivel nacional, esta enfermedad es la segunda causa de muerte entre la población femenina del país, y además Costa Rica ostenta el primer lugar en Centroamérica y México en mortalidad e incidencia por dicho cáncer [8].

El presente trabajo consistió en una revisión bibliográfica descriptiva para brindar información actualizada sobre las estrategias terapéuticas del cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) y las nuevas tendencias de investigación a las cuales se le están apostando. La misma fue elaborada a partir de información consultada en las bases de datos disponibles en la plataforma del Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información (SIBDI) de la Universidad de Costa Rica (BioScientifica, Clinical Key, Clinical Science y PubMed). La búsqueda bibliográfica se limitó a artículos publicados a partir de 2010.

GENERALIDADES SOBRE EL CÁNCER DE MAMA

Para una mejor comprensión del cáncer de mama, se debe tener claro que el estadio muestra si se encuentra limitado a una zona de la mama o si se ha propagado hacia distintos tejidos dentro de la misma u otras partes del cuerpo. Los cuatro factores a considerar son: tamaño del tumor, invasividad o no invasividad, presencia en los ganglios linfáticos y propagación hacia otras partes del cuerpo externas a la mama [9, 10, 11]. En total, se consideran cinco estadios. Los mismos se describen en la Tabla No. 1.

La cirugía sigue siendo uno de los pilares para el tratamiento del cáncer de mama, pero su eficacia era limitada hasta que se combinó con medicamentos y radiación. La radiación funciona rompiendo el ADN de las células, eliminando células cancerígenas. No obstante, presenta el inconveniente de también destruir las células sanas. Otro inconveniente radica en que no funciona si el cáncer ha hecho metástasis [12].

Posteriormente, surgieron medicamentos contra el cáncer que ingresaron a las opciones de tratamiento en la década de los 1940. El primero en utilizarse fue la mostaza nitrogenada, un gas venenoso utilizado para matar soldados en la Primera Guerra Mundial. Luego, se empezaron a administrar combinaciones de medicamentos capaces de actuar sobre células cancerígenas en cualquier parte del cuerpo. No obstante, las mejoras más importantes en los resultados surgieron de la combinación de la cirugía con quimioterapia y radioterapia. Esta se conoce como la triada del tratamiento contra el cáncer [12, 13, 14, 15].

La quimioterapia moderna no utiliza únicamente medicamentos tóxicos para las células. Las nuevas terapias han sido desarrolladas para sustituir los tratamientos poco específicos que atacan células saludables y poseen múltiples efectos adversos en todo el cuerpo. Los mecanismos de acción de dichas terapias bloquean procesos que permiten el crecimiento, la división y el esparcimiento de células cancerígenas. Un mejor acercamiento a

ellas comenzó gracias a las investigaciones de César Milstein y Georges Köhler, quienes idearon la manera de fabricar anticuerpos en líneas puras y en cualquier cantidad [12, 16].

No obstante, con el pasar del tiempo se ha estudiado con mayor profundidad la habilidad del sistema inmune para detectar y combatir las células cancerígenas. Los componentes claves de esta habilidad se resumen en dos: el primero, es que el sistema inmune reconoce células cancerígenas como diferentes, en contraste con las células normales. El segundo, es su capacidad para cambiar el número y la función de las células inmunes cuando se requiere [17].

De lo anterior, surge la inmunoterapia contra el cáncer (CIT, por sus siglas en inglés), la cual modifica y/o mejora el sistema inmune del paciente para luchar contra el cáncer. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento con este tipo de terapia mejora la supervivencia de los pacientes en varios tipos de cáncer, siendo bien tolerada, con menor toxicidad y efectos adversos si se compara con los métodos clásicos. Esto ha resultado en la aprobación de varios tratamientos inmunoterapéuticos por la FDA y otras agencias, así como su integración en los protocolos de tratamiento en los hospitales. Un ejemplo de ello es el trastuzumab (Herceptin®), un anticuerpo de inmunoglobulina G (IgG) humanizado que se une selectivamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2, por sus siglas en inglés), inhibiendo así la proliferación de células cancerosas. Se cree que su mecanismo de acción involucra la inducción de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y de apoptosis (muerte celular programada), y la prevención de la dimerización del HER2. De esta forma, interfiere en las vías de señalización que involucran este componente. Este mecanismo explica como el trastuzumab puede dirigir la respuesta inmune al ataque de células cancerígenas [17]. Actualmente, una amplia gama de estrategias de la inmunoterapia se encuentran en el estadio preclínico o clínico de investigación,

por lo que es un tema que está siendo revisado de manera extensa [17, 18, 19, 20, 21, 22].

Tabla No. 1. Estadios del cáncer de mama y características asociadas a cada uno de ellos [10, 11].

Estadio	Características
0	-No invasivo. -No hay células cancerígenas que salgan de la mama e invadan tejidos.
IA	-Tumor mide hasta 2 cm. -Cáncer no se ha expandido fuera del tejido mamario y no hay ganglios linfáticos involucrados.
IB	-Invasivo. -Pequeñas agrupaciones de células cancerígenas menores a 2 mm en ganglios linfáticos. -Tumor en la mama que no es mayor a los 2 cm y hay pequeñas agrupaciones de células cancerígenas en ganglios linfáticos de un tamaño menor a 2 mm.
IIA	-Invasivo. -Agrupaciones de células cancerígenas de uno a tres ganglios linfáticos axilares o cercanos al esternón de un tamaño mayor a 2 mm. -Tumor mide 2 cm o menos y se ha extendido a ganglios linfáticos axilares. -Tumor mide entre 2 y 5 cm y no se ha extendido a ganglios linfáticos axilares.
IIB	-Invasivo. -Tumor mide entre 2 y 5 cm y hay pequeñas agrupaciones de células cancerígenas menores a 2 mm en ganglios linfáticos. -Tumor mide entre 2 y 5 cm y el cáncer se ha expandido de uno a tres ganglios linfáticos axilares o cercanos al esternón de un tamaño mayor a 2 mm. -Tumor es mayor a 5 cm pero no se ha extendido a ganglios linfáticos axilares.



IIIA	<p>-Invasivo.</p> <p>-Cáncer puede encontrarse de cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares o cercanos al esternón y el tumor puede ser de cualquier tamaño.</p> <p>-Tumor es mayor a 5 cm y hay pequeñas agrupaciones de células cancerígenas menores a 2 mm en ganglios linfáticos.</p> <p>-Tumor es mayor a 5 cm y el cáncer se ha expandido de uno a tres ganglios linfáticos axilares o cercanos al esternón.</p>
IIIB	<p>-Invasivo.</p> <p>-Tumor puede ser de cualquier tamaño y se ha expandido a la caja torácica y/o a la piel del pecho y causar sudoración o ulceración. Debe haberse expandido a más de nueve ganglios linfáticos o haber invadido ganglios linfáticos cercanos al esternón.</p>
IIIC	<p>-Invasivo.</p> <p>-Tumor puede ser de cualquier tamaño y se ha expandido a la caja torácica y/o a la piel del pecho y el cáncer se ha expandido a 10 o más ganglios linfáticos.</p> <p>-Cáncer se ha diseminado a ganglios linfáticos arriba o debajo de la clavícula.</p> <p>-Cáncer se ha esparcido a ganglios linfáticos axilares o cercanos al esternón.</p>
IV	<p>-Cáncer invasivo que se ha propagado más allá de la mama y ganglios linfáticos circundantes hacia otros órganos como pulmones, ganglios linfáticos distantes, piel, huesos, hígado y cerebro (cáncer avanzado o metastásico).</p>

En el cáncer de mama, la infiltración de linfocitos en el tumor (TILs, por sus siglas en inglés) ha sido asociada a los tipos de cáncer más agresivos, pero también con una mejora en la respuesta a la quimioterapia. De esta manera, los TILs han demostrado ser indicadores del pronóstico del TNBC, mas no se consideran predictivos en el cáncer positivo para el receptor de estrógenos. También existe evidencia de que es posible asociar los TILs a una mejora en la respuesta terapéutica

en los cánceres HER2 positivos y TNBC [17, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

Anteriormente, el cáncer de mama se trataba de acuerdo con su estadio. No obstante, en la actualidad se sabe que es una enfermedad heterogénea; esto implica que no todos los pacientes tienen el mismo tipo de cáncer. El tratamiento debe ser seleccionado no sólo con base en el estadio, sino también del tipo inmunohistoquímico (expresión genética) como se explicará a continuación [9].

INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer es impulsado por alteraciones del ADN, que incluyen reordenamientos cromosómicos, mutaciones y cambios epigenéticos, como la hipermetilación del promotor. Esto da como resultado la activación de genes promotores del crecimiento (oncogenes) o la supresión de genes inhibidores del crecimiento (genes supresores de tumores) [29, 30, 31, 32].

En lo que respecta al cáncer de mama, no es una enfermedad de entidad única sino, un grupo heterogéneo de enfermedades con un comportamiento muy variable. Presenta diferencias a nivel morfológico, evidenciado en los distintos tipos de cáncer a nivel histológico. El 80 % de los cánceres de mama pertenecen a la categoría ductal/no especial, que muestran una marcada heterogeneidad con respecto a la morfología, la biología molecular subyacente y el pronóstico del tumor [29, 32, 33].

Su clasificación se realiza de acuerdo a la patología, la invasividad y la prevalencia. Hay muchos tipos de cáncer de seno, pues puede presentarse en distintas áreas del mismo, tales como los conductos, los lóbulos u otros tejidos de este [29, 30, 32].

El tipo se determina por las células específicas que se ven afectadas. Según el origen celular involucrado, se divide en carcinomas y sarcomas. Los carcinomas surgen del componente epitelial de



la mama, específicamente las células que recubren los lóbulos y los conductos terminales responsables de la producción de leche. En cuanto a los sarcomas, son formas más raras surgidas del estroma, miofibroblastos y células de los vasos sanguíneos. Es importante destacar que esas categorías no son absolutas, porque en algunos casos un solo tumor puede ser una combinación de distintos tipos de células [29, 30, 32, 34].

La mayoría de los casos son carcinomas. Dentro de este grupo, hay muchos tipos diferentes identificados en función de su invasión en relación con el sitio de tumor primario. Por ende, hay diversos subtipos y cada uno tiene distintos pronósticos e implicaciones de tratamiento. Basado en sus características patológicas e invasividad, los más comunes se pueden dividir en tres grupos principales: no invasivos (o *in situ*), invasivos y metastásicos [29, 30, 32, 34].

La caracterización del cáncer de mama se realiza de acuerdo al subtipo histológico, el grado tumoral y el estadio. Estas características proporcionan un reflejo básico del grado de diferenciación tumoral (formación de túbulos) y la tasa de crecimiento (tamaño y conteo mitótico) [32, 34, 35, 36].

Los estrógenos son los encargados de estimular el crecimiento y la diferenciación celular del tejido mamario, los cuales al unirse al receptor de estrógenos (ER, por sus siglas en inglés), activan la transcripción de genes que participan en el control del crecimiento y la proliferación celular. Por ende, la presencia de estos receptores aumenta la probabilidad de desarrollar este cáncer. Sin embargo, en las neoplasias donde existe la presencia de dichos estrógenos aumenta la supervivencia de la enfermedad al ser un blanco terapéutico [32, 34, 35, 36].

Hay cinco subtipos intrínsecos de cáncer de acuerdo con la expresión de receptores de estrógenos. De ellos, tres subtipos son ER positivos (cáncer de mama normal, luminal A y luminal B) y dos subtipos son ER negativo (HER2 enriquecido y triple negativo). Estos subtipos se asocian con la

tasa de supervivencia de la enfermedad [29, 34, 35, 36].

El cáncer de mamá de tipo luminal es enriquecido para tumores ER positivos e incluye carcinomas tubulares, cribiformes, lobulares y mucinosos. Los tumores luminales de tipo A, son de baja proliferación celular al presentar pocos genes de proliferación. Además, presentan un excelente pronóstico al ser ER/PR (receptor de progesterona, por sus siglas en inglés) positivo y HER2 negativo con una alta expresión de genes ER [29, 36, 37].

Las células ER/PR positivo son capaces de proliferar siempre que no se encuentren inhibidas por moléculas como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β , por sus siglas en inglés). La progesterona y los estrógenos se encuentran implicados en el desarrollo y la progresión de este cáncer, al inducir la proliferación de líneas celulares derivadas de tumores de mama. Por ello, son blancos terapéuticos para dicho cáncer [29, 31, 36, 37].

En contraste, los tumores luminales tipo B son de gran intensidad y peor pronóstico. Pueden ser PR negativo y/o HER2 positivo, con una alta expresión en genes de proliferación. El factor de crecimiento epidérmico humano (HEGF, por sus siglas en inglés) influye en la formación del cáncer, al controlar la forma en que una célula mamaria crece, se divide y se repara a sí misma. Su función se ve afectada en un 25 % de los casos de cáncer de mama. Al no funcionar correctamente, hace copias de sí mismo y las células mamarias crecen exacerbadamente [29, 34, 36].

Clínicamente hablando, los tumores luminales de tipo A no necesitan de quimioterapia, sólo terapia hormonal. Los B, por el contrario, son candidatos de quimioterapia, como consecuencia de su alta tasa de proliferación [29, 36, 38].

Por otra parte, el subtipo HER2 enriquecido representa entre el 10 % y el 15 % de los casos y es caracterizado por la ausencia de expresión ER y PR, la alta expresión del HER2 y clústeres de genes

de proliferación (un grupo de dos o más genes encontrados dentro del ADN que codifica para polipéptidos o proteínas y comparten una función generalizada, en este caso la proliferación de células productoras del tumor) [39] y la baja expresión de los grupos luminales y basales. Este crece más rápido que los luminales y generalmente tienen un peor pronóstico. Sin embargo, pueden tratarse con éxito con terapias dirigidas a la proteína HER2, al albergar una mayor inestabilidad genómica y por tanto, una mayor carga de mutación. Esto causa la producción de mayores niveles de antígenos específicos del tumor, provocando respuestas inmunitarias más fuertes [34, 36, 38].

En cuanto al cáncer de mama tipo normal, es similar a la enfermedad luminal A. Es ER y/o PR positivo, HER2 negativo, y tiene bajos niveles de la proteína Ki-67, un antígeno nuclear presente en los estadios tempranos del cáncer de mama, relacionado con la proliferación celular y asociado con un mal diagnóstico, pero con buena respuesta a la quimioterapia [40].

Cuenta con un buen pronóstico, aunque peor que el tipo luminal A [34, 36, 38].

Por último, se encuentra el TNBC, el cual se relaciona con aproximadamente el 20 % de todos los casos. Se caracteriza como ER, PR y HER2 negativos. Es más común en mujeres menores de 40 años, afroamericanas y con mutaciones del gen BRCA1 (cáncer de mama tipo 1, por sus siglas en inglés), el cual es un gen supresor de tumores. Además, se comporta de forma más agresiva que otros tipos de cáncer de mama. Presenta una deficiencia en la recombinación homóloga asociada en parte con la pérdida de la función BRCA1 o BRCA2 (cáncer de mama tipo 2, por sus siglas en inglés). Asimismo, sobreexpresa una proteína llamada ligando 1 de muerte programada (PD-L1, por sus siglas en inglés), la cual es mutagénica y está asociada con un alto nivel de TILs, implicando alta respuesta inmune, supervivencia de las células cancerosas y metástasis. La presencia de PD-L1 puede favorecer el pronóstico del cáncer triple

negativo, ya que inhibe los puntos de control inmunológicos, siendo una opción de blanco terapéutico [34, 36, 41, 42, 43].

A diferencia de otros subtipos que cuentan con un arsenal de regímenes específicos como antagonistas de ER y anticuerpos monoclonales HER2, el tratamiento no quirúrgico del TNBC se ha limitado a quimioterapia convencional. El único medicamento biológico existente para su tratamiento es el recién aprobado olaparib, inhibidor de la enzima poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP, por sus siglas en inglés), encargada de reparar el ADN cuando sufre daños. Es útil para portadores de la mutación BRCA1 y BRCA2, quienes tienen más probabilidades de desarrollar TNBC. Por esta limitación en las muchas estrategias terapéuticas, su pronóstico es reservado [34, 36, 41, 42].

Si bien, el TNBC es una enfermedad compleja, caracterizada por células malignas que no expresan los tres receptores mencionados anteriormente posee características moleculares específicas. Estas podrían ser posibles blancos terapéuticos para nuevos fármacos biológicos [29, 42, 44].

SITUACIÓN EN COSTA RICA

La situación epidemiológica costarricense es muy similar a la de los países desarrollados. El cáncer es la segunda causa de muerte en el país, superada únicamente por las enfermedades cardiovasculares. Por ello, se ha puesto en marcha un Plan Nacional para la Prevención y el Control de Cáncer [45].

La incidencia del cáncer de mama ha mostrado un 37 % de incremento en sus tasas, principalmente en personas que superen los 50 años, entre el período de 1995 y el 2012 en Costa Rica. En cuanto a su distribución, se da principalmente a nivel del Valle Central y, dentro de todos los tipos de cáncer en las mujeres, es el que ocasiona mayor cantidad de muertes. Las tasas más altas de mortalidad se han mantenido estables en los últimos años, conservando su patrón geográfico y la mayoría en grupos de edad más avanzada [46]. Actualmente,

ocupa el primer lugar en incidencia, siendo superado únicamente por el cáncer de piel tipo no melanoma y el primer lugar en mortalidad, superando al cáncer gástrico [47].

A raíz de lo anterior, para un mejor manejo de la enfermedad, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) desarrolló la iniciativa de crear la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del cáncer de

mama (GPC). En ella, se proporcionan recomendaciones sobre la mejor opción terapéutica para el tratamiento y seguimiento de mujeres con cáncer de mama, incluyendo aquellas en situación de embarazo, en post menopausia y las que utilizan terapia de reemplazo hormonal, con la finalidad de incrementar así su sobrevivencia [46, 48].

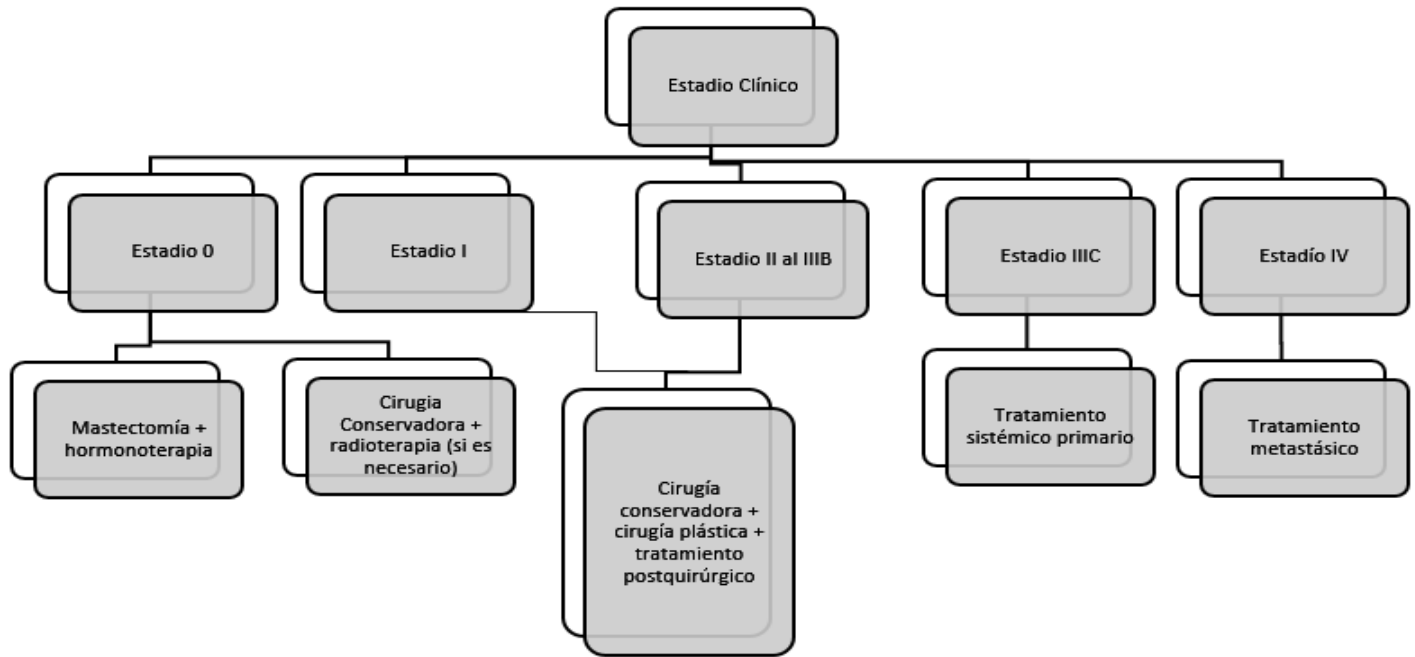


Figura No. 1. Algoritmo para tratamiento del cáncer de mama según su estadio, utilizado en la CCSS [46].

Sin embargo, en el caso de que no funcione el tratamiento antes mencionado se procede a utilizar inmunoterapia. El olaparib es el medicamento preferente en estos casos, el cual consiste en un inhibidor potente de las enzimas PARP1, PARP2 y PARP3 humanas. El mismo, a pesar de haber brindado buenos resultados, posee un alto costo, por lo que muchos pacientes no lo pueden adquirir y se requiere de un proceso exhaustivo para poder obtenerlo mediante la CCSS, según lo indicó la Dra. Eugenia Cordero, docente del Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

La Dra. Cordero también mencionó que en el caso de clínicas u hospitales privados como la Clínica Bíblica y el Hospital CIMA San José sí se utilizan con mayor frecuencia los medicamentos basados en inmunoterapia. Sin embargo, su uso depende del oncólogo a cargo el medicamento que se utilice. En estas instituciones, se emplea la Guía de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), ya que es el modelo de mayor reconocimiento a nivel mundial. No obstante, como se encuentra en la Figura n.º2, la única terapia aprobada para este tipo de cáncer consiste en la quimioterapia y si esta no funciona, se procede a cuidado paliativo.

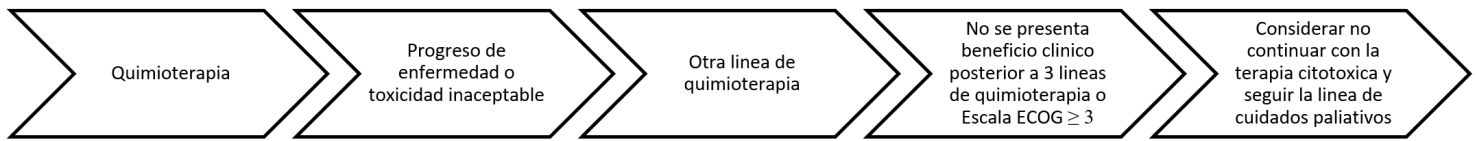


Figura No. 2. Esquema de tratamiento para el cáncer de mama triple negativo según la Guía de Oncología para cáncer de mama triple negativo de la NCCN [49].

Para mujeres con cáncer de mama triple negativo, en la guía de la NCCN se indica que diversos ensayos clínicos se encuentran analizando si la adición de carboplatino ya sea solo o en combinación como un adyuvante a la quimioterapia puede mejorar los resultados obtenidos. En 315 pacientes, se administró paclitaxel y doxorubicina liposomal no pegilada junto con bevacizumab. Aleatoriamente, se incluyó un tratamiento con carboplatino, en donde se observaron mejores resultados. Sin embargo, aún no se conocen los efectos a largo plazo. Además, se menciona el tratamiento con antraciclina y quimioterapia basada en taxanos, ya sea con o sin carboplatino y bevacizumab [49].

ESTRATEGIAS INMUNOTERAPÉUTICAS EN INVESTIGACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL TNBC

Como se ha mostrado para Costa Rica, y a partir de la información disponible a nivel mundial, para el tratamiento del TNBC se ha dependido de la quimioterapia. La misma confiere respuestas positivas como tratamiento de primera línea en solo un tercio de los pacientes con este tipo de cáncer metastásico, y se asocia con una supervivencia general de un año. A pesar de que en la era de la medicina moderna la búsqueda y el descubrimiento de terapias dirigidas ha aumentado, los recursos requeridos para individualizarse no se encuentran disponibles fácilmente [50].

No obstante, se sigue incursionado en los métodos para realizar terapias de mayor especificidad y

disminuir los efectos secundarios para el paciente. Dentro de las terapias que se encuentran en desarrollo, está la terapia hormonal. Algunos estudios han propuesto la existencia de otras isoformas del receptor de estrógenos. Los mismos no se detectan por los métodos actuales, pero su presencia permitiría el desarrollo de medicamentos innovadores [50].

Por otra parte, la inmunoterapia está emergiendo como un componente crítico del tratamiento del cáncer de mama en conjunto con la quimioterapia, la radioterapia y el tratamiento hormonal. Estudios recientes, han demostrado efectos clínicos beneficiosos a partir de terapias basadas en inmunomodulación y vacunas anticancerígenas. La investigación en este campo ha empezado a cambiar de una línea de inmunoterapia pasiva a una activa. Esto se debe a que el propio sistema inmune del paciente es el protagonista principal de la respuesta contra el cáncer [48, 51, 52].

El tratamiento con inmunoterapia activa o inmuno activación genera la estimulación del sistema inmune y el bloqueo de puntos de chequeo. Para poder hacer uso de este mecanismo, se debe comprender el funcionamiento molecular de la respuesta inmunológica de infiltración de linfocitos asociada a tumores. Primero, un antígeno cancerígeno del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) es reconocido por un receptor de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés). Seguidamente, la calidad y la magnitud de la respuesta inmune son determinadas por las señales transmitidas por los

puntos de chequeo de la superficie de las células. Estos mantienen la homeostasis, evitando respuestas autoinmunes y la proliferación descontrolada de células tumorales [53, 54, 55, 56].

Aunque inicialmente el tumor es lo suficientemente inmunogénico para generar una respuesta inmune y así controlar su crecimiento sobre un período más largo de tiempo, el tumor desarrolla múltiples estrategias para circunscribir la acción del sistema inmune y por ende, evadir la vigilancia de este sistema y continuar con su crecimiento [57].

La mayoría de los tumores, inducen inmunosupresión sistémica o local a través de la disminución de las moléculas coestimuladoras y la producción ectópica de citoquinas Th2 (linfocitos T cooperadores 2, por sus siglas en inglés) (antiinflamatorias) como interleucinas (IL) 4 y 10, y el TGF- β . Como complemento, la expresión del ligando de la proteína Fas (FasL, por sus siglas en inglés) funcional en algunas células tumorales puede conferirles la habilidad para inducir apoptosis en células del sistema inmune que expresan Fas, contribuyendo al privilegio inmunitario del tumor. Por eso, el incrementar el número de linfocitos T citotóxicos específicos por el tumor y la producción de citoquinas Th1 (linfocitos T cooperadores 1, por sus siglas en inglés) (proinflamatorias), como el interferón gamma (INF- γ , por sus siglas en inglés) e IL-2, sería un modo óptimo para revertir la inmunodeficiencia asociada en pacientes con cáncer [58].

VACUNAS

Un tipo de inmunoterapia específica activa son las vacunas contra el cáncer. Estas permiten que el sistema inmune sea el encargado de tomar acciones contra las células cancerígenas. El éxito de fármacos ya utilizados en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo como el trastuzumab, y el Provenge® (primera vacuna contra este mismo tipo de cáncer aprobada por la FDA), han motivado a la comunidad científica a investigar fármacos

basados en la especificidad dada por la expresión proteica y que actúen en otros tipos de cáncer de mama como el triple negativo [18, 48, 56, 59, 60].

La clave en las vacunas, es su potencial de reconocer antígenos específicos, sostener una larga respuesta y vigilancia inmune luego del tratamiento anticancerígeno primario. La posibilidad de esta memoria inmunológica, abre las puertas a que no se requieren terapias post tratamiento invasoras características de la inmunoterapia pasiva. El objetivo es apuntar hacia las células relacionadas con epítomos de cáncer sobreexpresadas en el tejido maligno diferentes al normal. Además, estos efectos beneficiosos podrían ser conservados por una liberación secundaria de antígenos y citoquinas seguidas de la lisis de un tumor, potenciando así su efecto [23, 48].

Una vacuna ideal, debe inducir la activación y la proliferación de linfocitos específicos para estimular la respuesta inmune celular y humoral. También, debe brindar memoria inmunológica, ser segura, simple de administrar y de transportar [23, 48, 61].

Un claro ejemplo del desarrollo de terapia mediante inmunidad activa se encontró en HER2. Este receptor ha demostrado ser una fuente de péptidos inmunogénicos, como es el caso de nelipepimut-S. Estudios preclínicos han mostrado inmunidad específica contra él. Se encontró la presentación de este antígeno en el antígeno leucocitario humano A2 (HLA-A2, por sus siglas en inglés) y su reconocimiento por parte de linfocitos T en varios tipos de cáncer, incluidos el de mama. Además, estos linfocitos fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune efectiva. A futuro, podría llegar a ser la primera elección contra ciertos tipos de cáncer [48].

No obstante, existen limitaciones con respecto a la inmunogenicidad de los antígenos empleados en las vacunas. Los asociados a tumores son autoantígenos normales o escasamente modificados, a diferencia de los bacterianos y

virales. Como medida para solventar ese problema, las formulaciones se emplean en conjunto con adyuvantes. Estas son sustancias que aumentan u optimizan respuestas inmunes específicas frente a antígenos. Las formulaciones incluyen al adyuvante y su vehículo como una emulsión o un liposoma. Los mismos se combinan con inmunógenos para incrementar la respuesta inmune deseada, disminuir la frecuencia de administración y/o reducir la cantidad de antígeno necesaria para lograr o mantener la protección [62, 63].

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Una estrategia para afrontar la patología del TNBC es bloquear mecanismos inhibitorios de los linfocitos T citotóxicos o CD8+ y reguladores o CD4+, manteniendo la actividad de reconocimiento y la destrucción de células cancerígenas por parte de ellos. El receptor presente en estas células responsable de inhibirlos es la proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA-4, por sus siglas en inglés). Este se halla expresado en ambos tipos de células. Mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos, es posible bloquear la acción en este receptor, con la consecuente potenciación de la respuesta inmune. Existe un anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de melanomas que actúa por medio de este mecanismo llamado ipilimumab. Dicho anticuerpo ha tenido eficacia clínica importante a pesar del riesgo potencial asociado al desarrollo de autoinmunidad que conlleva su utilización [52, 53, 54, 64, 65].

Sin embargo, para el caso del TNBC, la falta de receptores de estrógenos, progesterona y HER2 hace que encontrar terapias de este tipo en dicho cáncer sea un reto. El receptor de la proteína 1 de muerte programada (PD-1, por sus siglas en inglés) juega un rol crucial en la regulación de la respuesta inmune, ya que se encuentra expresado en linfocitos T y NK (natural killer, por sus siglas en inglés), monocitos activados, células dendríticas y timocitos en general. Es un punto de chequeo inmune importante, por lo que representa una diana farmacológica con potencial [23, 51, 60, 64].

Este receptor limita la autoinmunidad, regulando la actividad de linfocitos T efectores en la respuesta inflamatoria. Por medio de la inmunoresistencia adaptativa, los tumores son capaces de activar la vía y así evadir la destrucción de las células, como consecuencia de la respuesta antitumoral. Los ligandos de este receptor (PD-L1 y PD-L2) actúan como señal de inmunosupresión en respuesta de señales proinflamatorias mediadas por el INF- γ , atenuando la respuesta inmune que elimina células tumorales [51, 56].

Múltiples investigaciones indican que PD-L1 se expresa en distintos tipos de cáncer y actualmente existen anticuerpos aprobados contra este ligando en algunos de ellos. En el TNBC, este receptor se encuentra sobreexpresado en un 58,6 % de los casos y se ha comprobado que existe una relación directa del receptor PD-1 con pacientes que sufren de esta patología, producto de la cuantificación de una sobreexpresión de moléculas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que codifican para dicho receptor [66, 67, 68].

El anticuerpo pembrolizumab es una IgG4 específica y de alta afinidad contra PD-1. Este medicamento biológico, ha sido aprobado en varios países para el tratamiento de melanomas avanzados. Un estudio clínico de fase II que evaluó su seguridad y su eficacia ha descrito que de todos los pacientes con TNBC un 37,5 % mostraron decrecimiento de tumores y mejoría clínica. Adicionalmente, mostró una seguridad y una tolerancia aceptables. Este estudio es el primer reporte que muestra la actividad clínica para un inhibidor de puntos de chequeo inmune en una población con TNBC avanzado [23, 51, 53, 54, 55, 69].

Existen otros anticuerpos que también inhiben la unión entre PD-1 y PD-L1 aprobados en Estados Unidos para combatir otros tipos de cáncer, que en estudios de fase III han mostrado actividad contra el TNBC como el atezolizumab. Por otro lado, el nivolumab, primer PD-1 bloqueador aprobado para prácticas clínicas en otros tipos de cáncer en diciembre del 2017 está en estudios de fase I y II,

reclutando personal con el propósito de determinar seguridad y eficacia en casos de TNBC avanzados [51, 56, 70, 71].

El avelumab, otro anticuerpo totalmente humano anti PD-L2, fue recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de carcinomas metastásicos en células de Merkel. Para el uso en particular en TNBC, en estudios de fase III se está investigando como terapia post quirúrgica de mantenimiento, como coadyuvante de la quimioterapia y radioterapia para pacientes con alto riesgo de recurrencia [51, 56, 70, 71].

A pesar del éxito de la terapia contra PD-L, faltan muchos mecanismos relacionados con farmacogenómica y expresión fenotípica, requeridos para comprender su influencia en los tratamientos farmacológicos. Recientemente, se ha investigado sobre la relación existente entre la terapia anticancerígena, la microbiota de los individuos y la respuesta clínica que se observa en este tipo de tratamiento. Un estudio publicado en el 2015, descubrió que la microbiota influyó significativa y directamente sobre la forma como respondió un grupo de ratones a una terapia anticancerígena y se relacionó directamente con ese efecto antitumoral con el aumento del porcentaje de células dendríticas y del MHC clase II, generando una mayor activación de la vigilancia inmune por parte de las células T [72].

A partir de ello, estudios preclínicos han sugerido que las microbiotas oral y gástrica modulan la respuesta del crecimiento tumoral en la inmunoterapia de puntos de chequeo. Este efecto no había sido caracterizado en humanos hasta el 2018, cuando se publicaron estudios que evaluaron y caracterizaron efectos de la microbiota en tratamientos anti PD-L1. Los estudios metagenómicos revelaron diferencias funcionales según las bacterias presentes en el tracto gastrointestinal de los pacientes. Se encontró una respuesta antitumoral aumentada contra melanomas con la presencia de ciertos microorganismos en su microbiota. Por eso, actualmente se realizan investigaciones para

extrapolar el conocimiento a terapias contra TNBC y otros tipos de cáncer [73, 74].

Otro blanco importante además de PD-1 son los receptores de andrógenos, introducidos recientemente como una opción terapéutica novedosa en el TNBC. Esta terapia se encuentra en un ensayo de fase II de tratamiento antiandrógeno no esteroideo en mujeres con cáncer de mama con receptor de andrógeno positivo, receptor de estrógeno negativo y receptor de progesterona negativo. Los resultados preliminares sugieren un beneficio atractivo. Sobre esta base, se han desarrollado otros ensayos para investigar el uso de la inhibición de andrógenos en este tipo de cáncer [75, 76].

Por otro lado, se han realizado estudios con anti EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico, por sus siglas en inglés). Diversos estudios han indicado que este receptor está frecuentemente sobreexpresado en personas con TNBC. Por esto, se han desarrollado inhibidores de EGFR como el anticuerpo monoclonal cetuximab e inhibidores de la tirosin quinasa, erlotinib y lapatinib, de los cuales se hablará más adelante [75, 76].

Otro foco de atención ha sido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), para lo cual se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra dicho receptor. El TNBC, por tratarse de un neoplasma de alta tasa proliferativa, necesita de constante angiogénesis durante todas las fases de desarrollo, invasión y metástasis. Su expresión intratumoral es significativamente mayor respecto a otros tipos de cáncer de mama. Una de las terapias dirigidas hacia este receptor es el anticuerpo monoclonal bevacizumab. Ha demostrado aumentar las respuestas de pacientes que poseen cáncer de mama metastásico cuando se les administra como primera línea de quimioterapia [76, 77].

Finalmente, se encuentran en desarrollo los anticuerpos monoclonales de receptores de superficie celular tirosin quinasa. Estos receptores,

incluyendo VEGFRs (receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, por sus siglas en inglés), son críticos en el proceso de angiogénesis. El efecto de proliferación celular a nivel endotelial se ha evaluado en el TNBC. Los estudios clínicos utilizando sunitinib y sorafenib en pacientes con este tipo de patología han mostrado un impacto positivo [75, 76].

Además de los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente, un estudio mencionó que las últimas tendencias de investigación apuntan hacia el bloqueo de los puntos de chequeo PD-L1 y CTLA-4. Para ello, aplican oncología de precisión por medio de inmunoterapias que involucran secuenciación genómica, siempre paralela a la quimioterapia y la radioterapia, en caso de ser necesarias [56, 67, 78].

INHIBIDORES DE POLI (ADP-RIBOSA) POLIMERASA

Una alternativa terapéutica novedosa consiste en los inhibidores de PARP. Se basan en el supuesto de que la supervivencia celular y la integridad genómica están críticamente relacionadas con la función de reparación del ADN. En este proceso, las enzimas de PARP particularmente la PARP1, permiten la reparación de alteraciones en una hebra de ADN y, al perderse su actividad, se genera una acumulación en las alteraciones de las hebras. Las anteriores, usualmente son reparadas por proteínas de supresión tumoral como BRCA1 y BRCA2. Sin embargo, mutaciones a este nivel generan un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama y de ovario. A nivel del TNBC, se ha observado alteraciones en estos procesos. A partir de lo anterior, se ha visto como una posibilidad el desarrollo de una terapia que tome como blanco terapéutico los defectos en el proceso de reparación del ADN, mediante la inhibición de la vía PARP. Algunos ejemplos dentro del desarrollo temprano de la terapia son el olaparib, el veliparib, el iniparib, el niraparib y el rucaparib [75, 79].

El olaparib consiste en un inhibidor potente de las enzimas PARP1, PARP2 y PARP3 humanas. Se ha demostrado que inhibe el crecimiento de las líneas

celulares tumorales seleccionadas *in vitro* y el crecimiento de tumores *in vivo*, al ser letal en células deficientes en BRCA. Se administra como tratamiento único o en combinación con quimioterapias establecidas para pacientes que poseen BRCA germinal mutado (gBRCAm, por sus siglas en inglés) [79].

Por su parte, el veliparib es otro potente inhibidor de PARP que contiene una amina cíclica y un carbono cuaternario en la unión con el anillo de bencimidazol. Sin embargo, los resultados obtenidos en los ensayos clínicos no fueron alentadores [79, 80, 81].

Otro inhibidor estudiado fue el iniparib. No obstante, mostró resultados desalentadores en ensayos clínicos de fase III y se determinó que no actúa realmente como un inhibidor de PARP, aunque en un principio sí fue considerado como tal [79, 82, 83].

Finalmente, el rucaparib fue el primer inhibidor PARP que pasó a ser estudiado en ensayos clínicos en combinación con temozolomida. Sus resultados han sido prometedores en estudios de fase III [79, 84, 85].

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de mama ha cambiado a través de la historia. Inicialmente, la cirugía era la única manera para combatir esta patología. Para contrarrestar sus efectos y evitar la mastectomía, se recurrió a la quimioterapia y a la radioterapia. Sin embargo, ha sido necesario ampliar el tratamiento terapéutico existente, lo cual ha sido posible gracias a la inmunoterapia.

En lo que respecta al TNBC, es uno de los tipos de cáncer de mama más invasivos y con menor disponibilidad de fármacos para su tratamiento. Por ello, se le ha dado énfasis a la inmunoterapia para encontrar nuevas formas para combatir este cáncer.

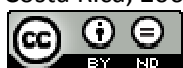
Justamente, los avances realizados en la investigación siguiendo esta línea colocan a la

inmunidad activa como una vía promisorias para encontrar terapias contra el TNBC. Para ello, se ha dado la integración de inmunoterapias activas y pasivas como las vacunas y los anticuerpos monoclonales. Como complemento, también se está estudiando el uso de los inhibidores de PARP, por tratarse de las enzimas involucradas en la reparación del ADN. Por ello, el uso de estas nuevas estrategias solas o en conjunto con terapias clásicas son alternativas para incrementar las posibilidades farmacoterapéuticas contra este tipo de cáncer. A pesar de que queda mucho por descifrar en torno a las dianas farmacológicas contra el TNBC, se espera que a corto plazo las compañías farmacéuticas inicien la comercialización de este tipo de tratamientos.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

REFERENCIAS

- Jenkins RW, Thummalapalli R, Carter J, Cañadas I, Barbie DA. Molecular and Genomic Determinants of Response to Immune Checkpoint Inhibition in Cancer. *Annu Rev Med.* 2018; 69(1):333-347.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100(1):57-70
- World Health Organization. Breast cancer. <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>. 2018. Accedido el 19 de junio de 2018.
- Panamerican Health Organization. Breast Cancer in the Americas. Washington DC; 2014.
- European Medicines Agency. New treatment for breast cancer. London; 2016.
- Food and Drug Administration. Breast Cancer Screening: Thermogram No Substitute for Mammogram. <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm257499.htm>. 2017. Accedido el 10 de junio de 2018.
- Simon S. Report: Breast Cancer Death Rates Down 39% Since 1989. <https://www.cancer.org/latest-news/report-breast-cancer-death-rates-down-39-percent-since-1989.html>. 2017. Accedido el 10 de junio de 2018.
- Mairena J. Impacto del cáncer de mama. <https://www.ccss.sa.cr/noticia?impacto-del-cancer-de-mama>. 2013. Accedido el 10 de junio de 2018.
- Caja Costarricense de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica del Tratamiento para el Cáncer de Mama. San José; 2012.
- Breast Cancer Organization. Breast Cancer Stages: 0 Through IV. 2018. <http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/staging>. Accedido el 10 de junio de 2018.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. AJCC cancer staging manual. 7ª ed. Nueva York: Springer; 2010. 718 p.
- Hawkes N. History of cancer treatment. 2015. <https://www.raconteur.net/healthcare/history-of-cancer-treatment>. Accedido el 10 de junio de 2018.
- Rayter Z, Mansi J. History of breast cancer therapy. En: Rayter Z, Mansi J. *Medical Therapy of Breast Cancer*. Cambridge: Cambridge University Press; 2003. p. 1-36.
- Lakhtakia R. A Brief History of Breast Cancer: Part I: Surgical domination reinvented. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014; 14(2):e166-169.
- Yu L, Tang J, Zhang C, Zeng W, Yan H, Li M et al. New Immunotherapy Strategies in Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14(1):1-18.
- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975; 256(5517):495-497.
- Nathan MR, Schmid P. The emerging world of breast cancer immunotherapy. *Breast.* 2018; 37:200-206.
- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer (Review) Summary of findings for main comparison. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 4.
- Gennari R, Menard S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E et al. Pilot Study of the Mechanism of Action of Preoperative Trastuzumab in Patients with Primary Operable Breast Tumors Overexpressing HER2. *Clin Cancer Res.* 2004. 10(17):5650-5655.



20. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med*. 2000; 6(4):443-446.
21. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2007; 357(1):39-51.
22. Mohsin SK, Weiss HL, Gutierrez MC, Chamness GC, Schiff R, DiGiovanna MP et al. Neoadjuvant Trastuzumab Induces Apoptosis in Primary Breast Cancers. *J Clin Oncol*. 2005; 23(11):2460-2468.
23. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver, MR, Nixon C et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016; 3(4), 326-332.
24. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN et al. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers From Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27):2959-2966.
25. Bae SB, Cho HD, Oh M, Lee J, Jang S, Hong SA et al. Expression of Programmed Death Receptor Ligand 1 with High Tumor-Infiltrating Lymphocytes Is Associated with Better Prognosis in Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2016; 19(3):242-251.
26. Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J, Clark E et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1):52-62.
27. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, Yamamoto H et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 132(3):793-805.
28. Tung NM, Winer EP. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Platinum in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(9):969-971.
29. Provenzano E, Ulaner GA, Chin S. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics*. 2018; 13(3): 325-338.
30. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet*. 2017; 389(10074):1134-1150.
31. Rheinbay E, Parasuraman P, Grimsby J, Tiao G, Engreitz J, Kim J et al. Recurrent and functional regulatory mutations in breast cancer. *Nature*. 2017; 547(7661):55-60.
32. Breast Cancer Organization. Análisis de inmunohistoquímica (IHQ)[Internet]. Breast cancer organization. 2014. <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/ihq>. 2015. Accedido el 25 de junio de 2018.
33. Micalizzi DS, Maheswaran S. On the trail of invasive cells in breast cancer. *Nature*. 2018; 554(7692):308-309.
34. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 2018; 5(2):77-106.
35. González Espinoza IR, Villarreal Garza C, Juárez León OA, Adel Álvarez L, Cruz López JC, Téllez Bernal E. Cáncer de mama con receptores hormonales positivos: tratamiento adyuvante, primera línea en cáncer metastásico y nuevas estrategias (inhibición de mTOR). *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015; 14(5):277-292.
36. Polk A, Svane I, Andersson M, Nielsen D. Checkpoint inhibitors in breast cancer – Current status. *Cancer Treat Rev*. 2018; 63:122-134.
37. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, Wickerham DL, Nagtegaal ID, Swain SM et al. Adjuvant Tamoxifen Reduces Subsequent Breast Cancer in Women With Estrogen Receptor-Positive Ductal Carcinoma in Situ: A Study Based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012; 30(12):1268-1273.
38. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology*. 2017; 49(2):111-119.
39. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2016; 1(1): 15004.
40. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago García FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2014; 27(4):163-169.



41. Jia H, Truica CI, Wang B, Wang Y, Ren X, Harvey HA et al. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: Existing challenges and exciting prospects. *Drug Resist Updat*. 2017; 32:1-15.
42. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *The Lancet*. 2017; 389(10087):2430-2442.
43. Matsumoto H, Thike AA, Li H, Yeong J, Koo S, Dent RA et al. Increased CD4 and CD8-positive T cell infiltrate signifies good prognosis in a subset of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 156(2):237-247.
44. Miller-Kleinhenz JM, Bozeman EN, Yang L. Targeted nanoparticles for image-guided treatment of triple-negative breast cancer: clinical significance and technological advances. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2015; 7(6):797-816.
45. Ministerio de Salud. Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017. San José; 2012.
46. Caja Costarricense de Seguro Social. Guía de Práctica Clínica de Bolsillo del Tratamiento para el Cáncer de Mama. San José; 2012.
47. Piedra Quesada Vinicio. Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica. San José: Imprenta Nacional; 2014.
48. Schneble E, Jinga D, Peoples G. Breast Cancer Immunotherapy. *Maedica*. 2015; 10(2):185-191.
49. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2018. <https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>. Accesado el 20 junio de 2018.
50. McArthur HL. Innovations and Challenges in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2018; 14(5):290-291.
51. Hu X, Huang W, Fan M. Emerging therapies for breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(98):1-17.
52. Katzenellenbogen JA, Mayne CG, Katzenellenbogen BS, Greene GL, Chandarlapaty S. (2018). Structural underpinnings of oestrogen receptor mutations in endocrine therapy resistance. *Nat Rev Cancer*. 2018. 18(6):377-388.
53. Zhong L, Zhao Y, Zhang K, Li X, Cui R, Yang W. Recent advances of immune checkpoint in breast cancer. *Biom Res*. 2017; 28(16):7268-7273.
54. Carvalho S, Levi-Schaffer F, Sela M, Yarden Y. Immunotherapy of cancer: From monoclonal to oligoclonal cocktails of anti-cancer antibodies: IUPHAR Review 18. *Br J Pharmacol*. 2016. 173(9):1407-1424.
55. Schmidt C. Immunology: Another shot at cancer. *Nature*. 2015; 527(7578):S105-S107.
56. Bode AM, Dong Z. Recent advances in precision oncology research. *Npj Precision Oncology*. 2018; 2:1-6
57. D'Onofrio A. Tumor evasion from immune control: Strategies of a MISS to become a MASS. *Chaos, Solitons and Fractals*. 2007; 31(2):261-268.
58. Devarapu SK, Sharma SC, Das SN. Triggering of T Cell-Mediated Immune Responses by Allogenic Tumor Cell Vaccine in Patients with Oral Cancer. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2006; 28(3):387-395.
59. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in Breast Cancer Treatment. *Breast J*. 2015; 21(1):3-12.
60. Li Q, Liu M, Wu M, Zhou X, Wang S, Hu Y et al. PLAC1-specific TCR-engineered T cells mediate antigen-specific antitumor effects in breast cancer. *Oncol Lett*. 2018. 15(4):5924-5932.
61. Ali HR, Glont SE, Blows FM, Provenzano E, Dawson SJ, Liu B et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes. *Ann Oncol*. 2015; 26(7):1488-1493.
62. Kim SK, Ragupathi G, Musselli C, Choi S, Park YS, Livingston PO. Comparison of the effect of different immunological adjuvants on the antibody and T-cell response to immunization with MUC1-KLH y GD3-KLH conjugate cancer vaccines. *Vaccine*. 1999; 18(7-8):597-603.
63. McElrath MJ. (1995). Selection of potent immunological adjuvants for vaccine construction. *Semin Cancer Biol*. 1995; 6(6):375-385.
64. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib



- KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(21), 2460–2467.
65. Winograd R, Byrne KT, Evans RA, Odorizzi PM, Meyer ARL, Bajor DL et al. Induction of T-cell Immunity Overcomes Complete Resistance to PD-1 and CTLA-4 Blockade and Improves Survival in Pancreatic Carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2015; 3(4), 399–411.
 66. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S et al. PD-L1 Expression in Triple Negative Breast Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(4), 361–370.
 67. McGrail DJ, Federico L, Li Y, Dai H, Lu Y, Mills GB et al. Multi-omics analysis reveals neoantigen-independent immune cell infiltration in copy-number driven cancers. *Nat Commun.* 2018; 9:1–13.
 68. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J Puzstai L et al. (2014). *In Situ* tumor PD-L1 mRNA Expression Is Associated With Increased TILs and Better Outcome in Breast Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(10):2773–2782.
 69. Stanculeanu DL, Daniela Z, Lazescu A, Bunghez R, Anghel R. (2016). Development of new immunotherapy treatments in different cancer types. *J Med Life.* 2016; 9(3):240–248.
 70. Sharma P, Allison JP. Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Towards Combination Strategies with Curative Potential. *Cell.* 2015; 161(2):205–214.
 71. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10):1374–1385.
 72. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM et al. (2016). Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015; 350(6264):1084–1089.
 73. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018; 359(6371):97–103.
 74. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018; 359(6371): 91–97.
 75. Tomao F, Papa A, Zaccarelli E, Rossi L, Caruso D, Minozzi M et al. Triple-negative breast cancer: new perspectives for targeted therapies. *Onco Targets Ther.* 2015; 8:177-193.
 76. Kalyane D, Maheshwari R, Tekade R, Kalia R. Nanotechnology-Based Precision Tools for the Targeted Therapy of Triple Negative Breast Cancer. *J Cell Tissue Res.* 2018; 18(1):6335-6343.
 77. Ernst B, Anderson KS. Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2015; 17(2).
 78. Gorczynski RM, Chen Z, Erin N, Khatri I, Podnos A. Comparison of Immunity in Mice Cured of Primary/Metastatic Growth of EMT6 or 4THM Breast Cancer by Chemotherapy or Immunotherapy. *PLoS ONE.* 2014; 9(11): e113597.
 79. Avendaño-López MC. La paradoja farmacéutica. Anticancerosos basados en la hipoxia celular. Inhibidores PARP. *An Quim.* 2012; 108(4):290–297.
 80. Kummar S, Ji J, Morgan R, Lenz H, Puhalla SL, Belani CP et al. A Phase I Study of Veliparib in Combination with Metronomic Cyclophosphamide in Adults with Refractory Solid Tumors and Lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(6):1726-1734.
 81. Isakoff SJ, Overmoyer B, Tung NM, Gelman RS, Giranda VL, Bernhard KM et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15).
 82. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, Yoffe M, Patt D, Rocha C et al. Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(3):205-214.
 83. O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, Rugo HS, Miller K, Yardley DA et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol.* 2011; 29(suplemento 15).
 84. Murai J, Huang S, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S et al. Stereospecific PARP Trapping by BMN 673 and Comparison with Olaparib and Rucaparib. *Mol Cancer Ther.* 2014; 13(2):433-443.



85. Plummer R, Lorigan P, Steven N, Scott L, Middleton M, Wilson RH et al. A phase II study of the potent PARP inhibitor, Rucaparib (PF-01367338, AG014699), with temozolomide in patients with metastatic melanoma demonstrating evidence of chemopotential. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2013; 71(5):1191-1199.

CORRESPONDENCIA

Mora Román, Juan José

Correo: juanjose.moraroman@ucr.ac.cr

