

Un paso más en el cáncer de mama triple negativo precoz: inmunoterapia

BEGOÑA BERMEJO DE LAS HERAS

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) sigue siendo uno de los principales retos en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama precoz. Pese a ser el subtipo de cáncer de mama menos frecuente (10-15 %), se trata del subtipo de mayor agresividad y menor supervivencia, con unas altas tasas de recaída precoces en los tres primeros años y con una gran heterogeneidad y ausencia de dianas terapéuticas. Asimismo, es un subtipo en el que la única estrategia terapéutica aprobada para el tratamiento de la enfermedad precoz era hasta, este último año, la quimioterapia. Afortunadamente se han producido grandes avances en este campo, no solo en el conocimiento de su biología, si no con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas, entre las que destaca la inmunoterapia. En la actualidad, el estándar de manejo para las paciente de CMTN precoz es el tratamiento neoadyuvante. La respuesta patológica completa es el objetivo principal, dada su correlación con la supervivencia. Asimismo, la respuesta patológica condiciona la decisión de la estrategia de terapia adyuvante.

Hemos tenido resultados de grandes estudios. El ensayo KEYNOTE-522 es el que ha posicionado a la inmunoterapia en combinación con la quimioterapia como el tratamiento estándar en el manejo de la enfermedad precoz TN. Ha cambiado la práctica clínica al demostrar un beneficio en la tasa de RPC y la de supervivencia. El ensayo Keynote-522 es un estudio aleatorizado de fase III que evalúa el beneficio de añadir pembrolizumab a un esquema de quimioterapia neoadyuvante secuencial con una combinación de antraciclinas-ciclofosfamida por 4 ciclos, seguido de taxol-caboplatino semanal. Tras la cirugía se continua con pembrolizumab adyuvante durante 9 ciclos. En este estudio se demuestra un aumento a favor de la combinación de quimioterapia con pembrolizumab en las tasas de RPC y de supervivencia. Este beneficio se observa independientemente del estatus de PDL1. Dado los resultados positivos ha obtenien-

do la aprobación por parte de las agencias regulatorias (FDA y EMA). Supone un gran avance en el manejo de las pacientes con CMTN al aumentar las tasas de curación de este subgrupo al tiempo que es la primera vez que un fármaco no quimioterápico demuestra eficacia en el escenario precoz para este subgrupo de pacientes.

Sin embargo, aún quedan algunas cuestiones pendientes de resolver, como qué hacer con las pacientes que alcanzan RPC tras la neoadyuvancia, si requieren o no terapia adyuvante o el papel de la capecitabina adyuvante en las pacientes que no alcanzan RPC, así como el papel de olaparib en las pacientes BRCA mutadas tras los resultados del Olympia. Muchos son los ensayos también actualmente en marcha que exploran el papel de los nuevos AC conjugados (sacituzumab-govitecán, datopotamab-deruxtecán, etc.) combinados o no con la inmunoterapia en este subgrupo de pacientes que no alcanzan RPC.

Se abre así un gran debate en este campo, con muchos retos en investigación que esperemos que consigan mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama TN precoz.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, et al. KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNUEVO: changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast cancer. *Future Oncol* 2022;18(18):2301-9.
2. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112651
3. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-21.
4. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(25):2394-405. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67.