

## SECCIÓN DOCENTE

# 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): Resumen de los conceptos clínicos más relevantes

P. Cerezuela, M. J. Martínez Ortiz, E. García-Martínez<sup>1</sup>

*Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena, Murcia.*  
<sup>1</sup>*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia*

## RESUMEN

Puede considerarse a la *Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)* la más importante que se realiza sobre cáncer a nivel internacional. En ella se actualiza la situación del manejo del cáncer. Con respecto al cáncer de mama este año se ha caracterizado por una mayor personalización del tratamiento, destacando los trabajos con agentes biológicos. Se resumen, agrupados en epígrafes, las aportaciones de mayor impacto clínico.

**Palabras clave:** Reunión Anual ASCO. Cáncer de mama.

## ABSTRACT

The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting is considered the most important international meeting about cancer, where the cancer management is updated. About breast cancer this is the year of the treatment personalization, highlighting the biological treatments. This article resumes, grouped in subheadings, those contributions with clinical impact.

**Key words:** ASCO Annual Meeting. Breast cancer.

## INTRODUCCIÓN

Sin duda la reunión anual internacional más importante que sobre cáncer acontece es la de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* que este año se celebró del 29 de mayo al 2 de junio en Orlando, Florida. En ella se

presenta la situación actual de los resultados de ensayos y estudios sobre oncología, lo que puede dar una idea de la vastísima información manejada. Con respecto al cáncer de mama, quizá este ha sido el año en el que más importancia cobra la personalización del tratamiento, con un elevado número de trabajos dedicados a tratamientos biológicos, con avances en tratamientos anti-HER2, antiangiogénicos, antiEGFR o anti-PARP. En tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes, sin embargo, no se han presentado resultados de ninguno de los grandes estudios en marcha.

Resumimos, agrupados en epígrafes específicos, las aportaciones consideradas de mayor importancia en el manejo clínico de las pacientes, obligados a una selección en las comunicaciones y conferencias a la hora de transmitir su contenido.

## FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

Posiblemente la aportación más importante en este apartado fue la presentada por la Dra. Harbeck (1). El estudio pretende validar el uso del biomarcador uPA/PAI-1 (activador del plasminógeno tipo uroquinasa y su inhibidor PAI-1) en la toma de decisiones de las pacientes con ganglios negativos. Tras el análisis final a 10 años en 647 mujeres las recurrencias en pacientes con niveles elevados de uPA/PAI-1 sin tratamiento son del 23 vs. 12.9% en las pacientes tratadas, logrando una disminución del riesgo de recidivas del 26% en las pacientes tratadas con CMF por niveles elevados de uPA/PAI-1. Concluyen que el uso de uPA/PAI-1 evitaría la quimioterapia en casi la mitad de las pacientes N0 al clasificarlas de bajo riesgo, con un nivel de evidencia I y confirma las recomendaciones de uso AGO y la ASCO en estas pacientes. Se comunicaron también los datos preliminares del ensayo en marcha NNBC-3 (2) que pretende comparar la determinación del riesgo por uPA/PAI-1 frente a los factores clásicos y valorar si es mejor FECx6 vs. FECx3-

*Correspondencia:* Pablo Cerezuela. Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Santa María del Rosell. Paseo Alfonso XIII, s/n. 30203 Cartagena, Murcia. e-mail: pcerezuelaf@seom.org

Docetaxelx3 en pacientes N0 con alto riesgo por niveles de uPA/PAI-1. Concluyen que combinando el grado tumoral y los niveles de uPA/PAI-1 se puede evitar la quimioterapia hasta en un 39% de las pacientes.

De gran interés son los trabajos presentados por Van't Veer y su grupo en relación a MamaPrint. Destaca en primer lugar un metaanálisis (3) sobre 1.637 pacientes, concluyendo que MamaPrint, además de tener valor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales puede, en estas pacientes, tener un valor predictivo respecto al beneficio del tratamiento, ya que sólo las pacientes consideradas de mal pronóstico se beneficiaban de forma significativa en la supervivencia libre de enfermedad a distancia a 5 años al añadir quimioterapia a la hormonoterapia (69 vs. 88%; HR: 0.28; IC 95%: 0,14-0,56). En segundo lugar (4), el mismo grupo analiza retrospectivamente el valor pronóstico de MamaPrint en lesiones pT1, concluyendo que es un importante indicador pronóstico y que debería valorarse la adyuvancia en tumores pT1 que presenten una firma genética de alto riesgo. En tercer y último lugar estos investigadores estudian la capacidad predictiva de MamaPrint en pacientes con tumores N0, receptores hormonales positivos y HER2 negativo (5), MamaPrint cataloga como de buen pronóstico a un 66% de casos que la guía de la NCCN clasificaría de alto riesgo y recomendaría la administración de quimioterapia, por lo que los autores concluyen que en la toma de decisiones de estas pacientes MamaPrint debe tenerse presente. Posiblemente la generalización del uso de MamaPrint no llegue hasta que no se dispongan de los resultados del ensayo MINDACT y esos confirmen los actuales.

Entre otros trabajos destacaron el que investiga la posible relación entre la sobre-expresión de genes reparadores de ADN como RAD51 y un mayor riesgo de recidiva y muerte en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (6) o los que relacionan el estado de la vía de señalización PI3K con el pronóstico (7,8).

El valor pronóstico del nivel sérico de vitamina D sigue siendo controvertido, pues la ausencia de relación entre estos y la supervivencia libre de eventos y de recurrencia demostrada por Piura y cols. (9) en el ensayo MA14, se contraponen a los datos aportados por otros investigadores (10,11) en ASCO'09 y en la reciente publicación de Goodwin (12). Destaca asimismo el ensayo I-SPY (13) diseñado para identificar, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con AC-paclitaxel neoadyuvante, factores predictores de respuesta completa patológica (pRC) y de supervivencia. Se concluye que el volumen residual tumoral se correlaciona mejor con la supervivencia global que la pRC.

En cuanto a factores predictivos de respuesta a antraciclina se aportaron los resultados del estudio TOP (14), primer estudio prospectivo diseñado para evaluar la eficacia en términos de respuesta y la resistencia a las antraciclina en cáncer de mama en situación neoadyuvante. Se procedía a realización de biopsia previa a tratamiento con epiru-

bicina a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 2-3 semanas en pacientes con cáncer de mama con receptor estrogénico negativo, analizando la expresión de topoisomerasa 2 alfa (TOP2A) por FISH, IHQ y perfil de expresión génica. Un total de 149 pacientes se incluyeron en este estudio en el que el porcentaje de pRC se sitúa en un 14,5%. La amplificación de TOP2A, presente en un 11% de los casos, se observa exclusivamente en casos con amplificación de HER2 y es altamente predictiva de pRC (p = 0,002). Por otra parte la polisomía del cromosoma 17 en el 68% de las muestras, no muestra asociación con la pRC.

Por último, varios fueron los trabajos sobre la búsqueda de factores predictivos de desarrollo de metástasis cerebrales: las pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama son aquellas con tumores triples negativo, HER2NEU2+ y  $\alpha$ Bc + ( $\alpha$ Bc es una proteína, la  $\alpha$ -basicocristalina, que promueve la migración celular y la invasión, con actividad antiapoptótica y oncogénica) (15,16).

## DIAGNÓSTICO. BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA

En cuanto a técnicas diagnósticas, comentar la importancia de la RMN en la valoración inicial de la lesión. Dos trabajos (17,18) hacen referencia a la capacidad de la RMN para determinar el volumen real de enfermedad previamente al tratamiento, encontrando especial dificultad en las lesiones con componente intraductal extenso.

Con respecto a las aportaciones realizadas en lo referente al ganglio centinela, se presentó un segundo análisis del estudio MIRROR (19), continuación del presentado en diciembre del pasado año en San Antonio. Los investigadores concluyen que en las pacientes N0 no hay necesidad de más tratamiento axilar, la linfadenectomía axilar es recomendable en las N1<sub>mi</sub> y que en aquellas pacientes en situación intermedia (N0<sub>(+)</sub>) puede obviarse tratar la axila si la lesión es pequeña, grado 1 ó 2 y RE positiva.

La importancia de la capacidad de detección de afectación axilar de forma intraoperatoria, se ve reflejada en los trabajos que intentan predecir mediante análisis en tiempo real por PCR del ganglio centinela la presencia de afectación axilar (20-22), aunque son técnicas que requieren aún de una adecuada validación. Similar situación la del método OSNA (23) (*one step acid amplification*) que detecta la amplificación del ARNm de la proteína CK19, altamente específica del carcinoma de mama, aunque al utilizar toda la muestra histológica no permite el estudio diferido del ganglio.

## HORMONOTERAPIA

La mayoría de las novedades presentadas en hormonoterapia giran en torno al uso de inhibidores de aromatasa. En este sentido cabe destacar la actualización del ensayo BIG1-98 (24) en el que se valora el efecto que sobre la fun-

ción cognitiva puede tener el tratamiento con letrozol, sin que se encuentren diferencias con respecto a tamoxifeno. Especial atención se le presta a los efectos que sobre la densidad mineral ósea puedan tener estos fármacos, desarrollándose modelos estadísticos para describir su evolución (25), evaluándose el efecto de la adición de risedronato al tratamiento con anastrozol (26) o del ácido zoledrónico en pacientes en tratamiento con la secuencia tamoxifeno-letrozol (27). El ácido zoledrónico administrado cada 3 meses durante un año se ha mostrado útil en la prevención de la desmineralización ósea en pacientes premenopáusicas tratadas con quimioterapia adyuvante, manteniéndose su efecto hasta un año después de suspenderlo (28).

Denosumab aumenta la densidad mineral ósea con respecto a placebo en mujeres con cáncer de mama en tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa (29). Interesantes son, aunque retrospectivos y de resultados contradictorios, los dos trabajos que evalúan el uso concomitante de tamoxifeno y antidepressivos (sertralina, paroxetina entre otros) inhibidores del citocromo hepático P450 (CYP) 2D6, enzima que metaboliza tamoxifeno a su metabolito activo, endoxifeno. En el estudio americano (30) se observan diferencias significativas en la recurrencias en las pacientes que tomaban un inhibidor; en el segundo estudio, europeo (31), no se observa asociación entre el uso de inhibidores y la recurrencia, pero es el primer estudio en asociar una mala adherencia al tratamiento con un menor tiempo libre de eventos.

Respecto a la hormonoterapia neoadyuvante, destacó el ensayo de exemestano (32) que utiliza dosis de 25 mg/día durante 24 semanas, en 116 pacientes postmenopáusicas en estadios II/IIIA, con cáncer de mama RE + (100%), RP + (69%) y HER2 + (27%). En 109 pacientes analizadas, la respuesta global fue del 53% con enfermedad estable en el 39%, con buena tolerancia.

En pacientes metastásicas, parece importante la aportación de Come y cols. (33) en cuanto a la dosis de fulvestrant a utilizar: 500 mg (días 1, 15 y 29 y posteriormente cada 28 días), no aporta más toxicidad, pero sí más eficacia.

## TERAPIA SISTÉMICA PRIMARIA

Ha destacado en primer lugar el estudio de Gronwald y cols. (34), usando cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas x 4) en 25 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y portadoras de la mutación BRCA 1. Aproximadamente la mitad de las pacientes presentaban tumores de tamaño mayor de 2 cm y un 28% tenían afectación axilar. Completando el 88% de las pacientes el esquema previsto, las tasas de respuesta completa clínica y patológica se situaron en un 72%. Se concluye que la quimioterapia basada en platino presenta una interesante actividad en las pacientes con este perfil.

Asimismo se presentaron los resultados en neoadyuvancia del ensayo Neo-tAnGo (35). Un total de 831 pa-

cientes con tumores < 50 mm (79%), afectación ganglionar (50%) y RE negativo (34%), se aleatorizaron a recibir el esquema epirubicina/ciclofosfamida (EC) seguido de paclitaxel (T) ± gemcitabina (G) *versus* T ± G seguido de EC. Los resultados confirman los obtenidos en adyuvancia, es decir, la ausencia de beneficio al añadir gemcitabina, a un esquema de antraciclinas y ciclofosfamida con paclitaxel secuencial, si bien la secuencia T ± G → EC muestra una ventaja significativa en términos de respuesta completa patológica (pRC) sobre la secuencia tradicional con antraciclinas de inicio.

## ADYUVANCIA

Destacaron en primer lugar los resultados del ensayo N-SAS-BC02 (36) que compara ACx4-Tx4 *vs.* Tx8; con más de 1.000 pacientes reclutadas, se demuestra la no inferioridad de Tx8 para supervivencia libre de enfermedad (SLE). Al analizar subgrupos, el tratamiento secuencial sólo es superior en pacientes con tumores HER2+; se puede concluir, por tanto, la no inferioridad de un tratamiento adyuvante sin antraciclinas en HER2 negativas. En relación al uso de antraciclinas el análisis de subgrupos realizado en el ensayo MA5 (37) observa una peor evolución de las pacientes con fenotipo basal que son tratadas con CEF frente a las que son tratadas con CMF, si bien no se determina si era un análisis de subgrupos ya previamente previsto y sólo cuenta con 35 pacientes por brazo. Del ensayo de adyuvancia USO 9735, que demuestra la superioridad de TC (docetaxel-ciclofosfamida) *vs.* AC a 7 años en SVLE y SG, se determinan los beneficios a largo plazo del esquema TC, analizando los años de vida ganados y la calidad de estos (38), aportando aún más peso a la ventaja que puede suponer el uso de TC sobre AC.

En espera de más resultados del estudio HERA, este año se ha comunicado la actualización de la toxicidad cardiaca a 3,6 años, siendo esta escasa y reversible (39). Otros estudios intentan determinar el beneficio de trastuzumab adyuvante según la amplificación de HER2 sea focal o difusa (40) o según los niveles de HER2 soluble (41), ambos análisis dentro del estudio N9831, o su uso en tumores infracentrímetros (42) N- pero son retrospectivos.

Iniciada una etapa en la que la personalización del tratamiento es especialmente importante, es reseñable el análisis que se hace del ensayo NSABP B-28 en el que las pacientes con bajos niveles de pAKT no se benefician de la adición de paclitaxel a ACx4 (43). Destaca así mismo, el trabajo en el que el uso combinado de la clasificación molecular, expresión de p53 y topoisomerasa IIa puede ser útil para identificar pacientes con tumores altamente sensibles a FEC (44).

Un clásico fármaco, el UFT, vuelve a escena en un análisis conjunto de dos ensayos (N-SAS-BC01 y CUBC) con 1.057 pacientes, que intentan comparar la

eficacia del tratamiento adyuvante durante 2 años con UFT oral frente a 6 ciclos de CMF, no observándose inferioridad en términos de recurrencia en pacientes con RE positivos, pudiendo incluso ser más eficaz en aquellas pacientes RE + y mayores de 50 años (45). Y retomando planteamientos clásicos, un estudio retrospectivo (46) y con pocas pacientes, plantea el beneficio de la quimioterapia de altas dosis con agentes alquilantes y platino en un subgrupo histológico de pacientes con cáncer de mama estadio III con un patrón de crecimiento tumoral expansivo.

De los estudios que hacen referencia al uso de radioterapia adyuvante destaca, acorde con el meta-análisis del EBCTCG en lo referente al beneficio de la radioterapia en pacientes con 1-3 ganglios afectados, el estudio retrospectivo de Dawood (47) sobre 4.240 pacientes, en el que no hay diferencias entre la mastectomía sin radioterapia adyuvante frente a la cirugía conservadora con radioterapia en pacientes N0; en pacientes con 1-3 ganglios afectados la radioterapia disminuye de forma significativa las recidivas a distancia, con tendencia a mejorar la supervivencia global. Se presentaron diversos estudios que analizan nuevas técnicas de radioterapia, destacando el meta-análisis realizado por Valachis (48) para determinar el valor de la irradiación parcial de la mama (IPM); sobre los 3 ensayos clínicos seleccionados, con 1.140 pacientes, y con el objetivo primario de analizar la supervivencia global y los secundarios de índice de recurrencias locoregionales, a distancia y supraclaviculares, sólo se encuentran diferencias estadísticamente significativas contra la irradiación parcial en el riesgo de recurrencia local (riesgo global –OR–: 2,150, 95% CI, 1,396-3,312;  $p = 0,001$ ) y regional (OR: 3,430, 95% CI, 2,058-5,715;  $p < 0,0001$ ), concluyéndose que la IPM no compromete la supervivencia y puede ser una alternativa a la irradiación total, aunque queda por determinar el valor real de las recurrencias locoregionales.

Rudloff presentó los resultados de un estudio sobre 294 pacientes (49) en el que valora el beneficio de la radioterapia tras cirugía conservadora por carcinoma ductal *in situ*. La radioterapia reduce el índice de recurrencias en un 62%, incluso en pacientes con márgenes mayores de 10 mm.

## CÁNCER DE MAMA METASTÁTICO

Siendo la quimioterapia la piedra angular del tratamiento del cáncer de mama metastático, nuevos fármacos emergen con vistas a un futuro inmediato. A los estudios que intentan contestar preguntas sobre qué quimioterapia, qué secuencia o cuánto tiempo, se unen los ensayos con tratamientos con agentes biológicos, destacando los anti-PARP como la gran novedad de este año. En un intento de resumir y organizar los trabajos presentados, los agruparemos por bloques de tratamiento.

## Quimioterapia

Preguntas clásicas se intentan contestar a través de tres interesantes ensayos; en el estudio de Nielsen se compara docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> día 1) con gemcitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8) vs. docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) (50); sin que se observe beneficio de un brazo sobre otro. Seidman presentó un ensayo fase III en el que se comparan dos dobles de quimioterapia (gemcitabina-docetaxel –GD– vs. capecitabina-docetaxel –CD–) en 475 pacientes, la mayoría en primera línea; a la progresión se usó capecitabina en la rama GD y gemcitabina en la rama CD (51). No hubo diferencias entre brazos ni en el intervalo libre de progresión (ILP) ni en la supervivencia global (SG). Por último destaca el ensayo presentado por Mayordomo (52), en el que no se observa beneficio en el mantenimiento con paclitaxel semanal (60 mg/m<sup>2</sup>) tras un tratamiento con 3 ciclos de epirubicina y 3 de paclitaxel.

Destacable también el ensayo realizado por Martín y cols. (53), comunicando los primeros resultados en 60 pacientes aleatorizadas en el fase II que compara la administración continua de capecitabina (800 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas) vs. capecitabina intermitente (1250 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas, días 1 a 14; ciclos cada 21 días). En estos datos preliminares se observa una tasa de respuestas similar y una discreta menor toxicidad del esquema continuo.

## Fármacos anti-HER2NEU

Particularmente interesante parece la combinación de trastuzumab con un agente microtúbulo (Trastuzumab-DM1) (54). Voguel presentó los datos de eficacia en 112 pacientes (todas habían recibido previamente trastuzumab, el 60% lapatinib y 3 líneas de quimioterapia de media), con un seguimiento de 4,4 meses, y se objetivan unas respuestas parciales según investigador/control externo del 25-36% y un beneficio clínico del 35-45%, respectivamente.

Se presentó el estudio fase I/II de Swaby y cols. (55), en el que se evidencia en 33 pacientes la eficacia (respuestas globales: 28%; beneficio clínico: 35%) y seguridad al combinar neratinib (un inhibidor oral irreversible de Her1, 2 y 4) con trastuzumab.

Cortés (56) presentó los resultados del ensayo fase II con pertuzumab, inhibidor de la dimerización de HER2, en monoterapia en pacientes en progresión a trastuzumab; la eficacia es mayor en la cohorte de pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab que en pacientes en monoterapia.

Con relación a las diversas combinaciones de trastuzumab con quimioterapia han sido varios ensayos fase II los presentados, con resultados similares en eficacia y seguridad: asociado a taxotere y gemcitabina (57) ( $n = 26$ ; respuestas: 86%; mediana de tiempo a la progresión –TTP– de 7 meses), a taxotere y capecitabina (58) ( $n = 28$ ; respuestas: 39%, TTP: 7,8 meses), a oxaliplatino y ta-

xotere (59) (n = 13, respuestas: 70%) y a vinorelbina y capecitabina (60) en 1ª y 2ª línea de tratamiento (n = 47, respuestas: 67%, supervivencia libre de progresión de 11 meses y global de 27 meses). Quizá el gran reto para el futuro sea la combinación de los denominados “tratamientos biológicos” con la quimioterapia “habitual”, volviendo a las preguntas clásicas de qué fármacos, en qué secuencia y cuánto tiempo.

El uso concomitante de antiHER2 y hormonoterapia se ha visto reflejado en dos trabajos (61,62) en los que se combina lapatinib y letrozol con la intención de determinar biomarcadores de predicción de respuesta en pacientes HER2+ y -. En ambos estudios el uso concomitante de lapatinib mejora la evolución de las pacientes.

## VEGF

Destaca de forma especial los esperados resultados del ensayo fase III RIBBON-1 (63), en el que la adición de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea de tratamiento mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad, aunque no se obtiene beneficio significativo en la supervivencia global. En él se aleatorizaron 1.237 pacientes a recibir quimioterapia con bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) vs. quimioterapia con placebo. Los esquemas utilizados fueron capecitabina (615 pacientes), taxanos (307 pacientes) o antraciclinas (315 pacientes). A la progresión las pacientes recibieron bevacizumab y una segunda línea de tratamiento. Los resultados muestran un beneficio estadísticamente significativo en respuestas globales (capecitabina-placebo vs. capecitabina-bevacizumab: 23 vs. 35%; taxanos/antraciclinas + placebo vs. taxanos/antraciclinas + bevacizumab: 38 vs. 51%) y supervivencia libre de enfermedad (capecitabina-placebo vs. capecitabina-bevacizumab: 5,7 vs. 8,6 meses; taxanos/antraciclinas + placebo vs. taxanos/antraciclinas + bevacizumab: 8 vs. 9 meses). Estos resultados, junto a los de los ensayos AVADO y E2100, confirman el beneficio de añadir a la primera línea de quimioterapia bevacizumab.

Otros dos ensayos fase II estudian la combinación de bevacizumab con taxanos. El primero (bevacizumab y nab-paclitaxel, este en tres dosis diferentes) muestra que la dosis semanal es la más eficaz (respuestas globales: 40%; TTP: 9,2 meses), y la quincenal la más tóxica (64). El segundo combina bevacizumab con dos dosis de ixabepilona vs. paclitaxel, con resultados de equivalencia en cuanto a eficacia (respuestas globales: 50 vs. 71 vs. 56%; supervivencia libre de enfermedad a 24 semanas: 75 vs. 86 vs. 94%), con menor neurotoxicidad grado III en la rama de ixabepilona semanal (18 vs. 22 vs. 25%) (65).

Interesantes son también los datos de seguridad y eficacia del MO19391 (66), estudio multicéntrico observacional que incluye 2.027 pacientes tratadas con bevacizumab (a dosis 10 mg/kg c/2 sem o 15 mg/kg c/3 sem) y quimio-

terapia con diferentes esquemas de quimioterapia empleados, bien en monoterapia (taxanos vs. no taxanos), bien en combinación (con paclitaxel, docetaxel y no taxanos). Se concluye que las pacientes que reciben taxanos tienen mayor índice de respuestas globales respecto a las que no. En las ramas de monoterapia el TTP es de 7-9,8 meses y de 6,8-10,9 meses en las de combinación, sin encontrarse diferencias significativas entre los diferentes brazos.

En la sesión de discusión de pósters, la Dra. Dickler planteó varias preguntas sobre el tratamiento de CMM con bevacizumab, cuya respuesta encontraremos probablemente en estudios que actualmente están reclutando pacientes, como el CALGB 40502 que aleatorizando a las pacientes a recibir bevacizumab con taxanos semanales (ixabepilona vs. nab-paclitaxel vs. paclitaxel) intentará responder a la pregunta de cuál es el mejor taxano en combinación con bevacizumab. El ensayo ECOG 1105 (quimioterapia con trastuzumab con o sin bevacizumab en pacientes HER2+), podría aclarar el beneficio de bevacizumab a las combinaciones con trastuzumab y el CALGB 40503 (hormonoterapia con o sin bevacizumab) podría determinar el papel de asociar bevacizumab y tratamiento hormonal. En este sentido destaca el estudio presentado por Rubin y cols. (67) en el que la combinación de bevacizumab con anastrozol o fulvestrant aparece segura y eficaz. En cuanto a las posibilidades de tratamiento tras progresión a bevacizumab, hay dos estudios que podrían dar luz a esta cuestión: un estudio fase III que utiliza gemcitabina con o sin sorafenib y el estudio RIBBON 3, en el que se mantiene bevacizumab tras la progresión, modificándose la quimioterapia.

## Inhibidores de PARP

La PARP (polimerasa poliADP-ribosa) es una enzima involucrada en la reparación del daño de ADN creando cadenas de poliADP-ribosa. Sus inhibidores han sido la gran novedad de este año en ASCO, dadas las primeras evidencias de eficacia clínica, presentándose los resultados del inhibidor PARP BSI-201 en la Sesión Plenaria por O'Shaughnessy; se trata de un ensayo fase II en pacientes metastásicas con tumores triple negativos que han progresado a quimioterapia. La combinación de BSI-201 con carboplatino-gemcitabina es superior en cuanto a respuestas globales (48 vs. 16%), supervivencia libre de progresión (6,9 vs. 3,3 meses) y supervivencia global (9,2 vs. 5,7 meses). Las reducciones de los riesgos de progresión y de muerte son claramente beneficiosas a favor de la combinación: del 65,8% para ambas (IC95%: 0,200-0,584 y 0,189-0,649, respectivamente) (68). Además Tutt y cols. (69), también en pacientes con tumores triple negativos, concluyen que el inhibidor oral de PARP Olaparib en monoterapia a dosis de 400 mg cada 12 horas es eficaz en pacientes metastásicas portadoras de mutaciones BRAC1/BRAC2 y politratadas (respuestas globales: 41% y supervivencia libre de progresión de 5,7 meses).

## Miscelánea

Otros trabajos destacables son los realizados con dasatinib, un potente inhibidor oral de la familia de las kinasas SRC, que actúa en diversas vías de señalización y sobre la función de los osteoclastos (70-72), con adecatumumab (anticuerpo antiEp-CAM, molécula de adhesión celular epitelial cuya sobre-expresión se asocia a mal pronóstico) (73) y trabectedin (74).

## TRATAMIENTOS DE SOPORTE

El manejo de los síntomas postmenopáusicos en forma de sofocos en pacientes con cáncer de mama se ha visto reflejado en el trabajo de Loprinzi (75) en el que se concluye la utilidad del uso de pregabalina en un ensayo aleatorizado, doble ciego y con placebo como brazo control. Se ha utilizado la medicina tradicional china en el tratamiento del dolor articular asociado a los inhibidores de la aromataza (76) y del dolor óseo asociado a metástasis óseas (77).

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento en la revisión de este artículo a la Dra. Ana Lluch, Jefa de Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia y al Dr. Antonio Piñero, del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo I, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harberck N, Schmitt M, Meisner C, et al. Chemo No Study Group. Final 10 years analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15 (abstr 511).
- Thommsen C, Vetter M, Schmitt M, et al. ASCO-recommended prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative (N0) breast cancer patients (pts) compared to clinicopathological risk assessment within the NNBC 3-Europe trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 544).
- Bender RA, Knauer M, Rutgers EJ, et al. The 70-gene profile and chemotherapy benefit in 1,600 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 512).
- Knauer M, Mook S, Retèl V, et al. Early determination of metastatic potential in breast cancer: The 70-gene signature in small tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 518).
- de Snoo FA, Knauer M, Bender RA, et al. Outcome prediction by the 70-gene profile in the context of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 535).
- Le Scodan R, Cizeron-Clairac G, Fourme E, et al. DNA repair gene expression profile and risk of locoregional relapse in locally advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 528).
- Loi S, Haibe-Kains B, Lallemand F, et al. Correlation of PIK3CA mutation-associated gene expression signature (PIK3CA-GS) with deactivation of the PI3K pathway and with prognosis within the luminal-B ER+ breast cancers. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 533).
- Papaxoinis G, Pectasides D, Wirtz RM, et al. Prognostic significance of PI3K mRNA expression in patients with operable high-risk breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 577).
- Piura E, Chapman JW, Lipton A, et al. Serum 1-OH vitamin D (D) and prognosis of postmenopausal breast cancer (BC) patients: NCIC-CTG MA14 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 534).
- Hauser KA, Karafa M, Seyidova-Khoshknabi D, et al. Prevalence and risk factors of vitamin D insufficiency in cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 9581).
- Trukova K, Gupta D, Vashi PG, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and nutritional status: implications for vitamin D assessment and dietary supplementation in oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 9638).
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Hood N. Prognostic effects of 25-Hydroxyvitamin D levels in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(23): 3757-63.
- Perou C, Esserman LJ, Cheang M, et al. Breast cancer molecular profiles predict tumor response of neoadjuvant doxorubicin and Taxol, the I-SPY TRIAL (CALGB 150007/150012, ACRIN 6657). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 515).
- Desmedt C, Azambuja E, Larsimont D, et al. Predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer (BC) patients: results of the neoadjuvant TOP trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 523).
- Kennecke HF, Voduc D, Leung S, et al.  $\alpha$ -basic-crystallin expression in basal-like breast cancer and its association with brain metastasis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1025).
- Pusztai L, Rouzier R, Pusztai L, et al. A specific nomogram to predict subsequent brain metastasis in metastatic triple-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1028).
- Schmitz AC, van den Bosch MA, Loo C, et al. Visualization of invasive breast cancer and its subclinical disease spread within the breast: Precise correlation between MR imaging findings and histopathologic findings. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 610).
- Hisamatsu K, Takiyama W, Sakabe R, et al. Factors influencing 3D-MRI diagnosis in preoperative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 620).
- Tjan-Heijnen VC, Pepels MJ, de Boer M, et al. Impact of omission of completion axillary lymph node dissection (cALND) or axillary radiotherapy (ax RT) in breast cancer patients with micrometastases (pN1mi) or isolated tumor cells (pN0[i+]) in the sentinel lymph node (SN): Results from the MIRROR study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 506).
- Chagpar AB, Blumencranz P, Whitworth, PW, et al. Use of intraoperative breast cancer sentinel lymph node (SLN) assay to predict of  $\geq 4$  positive (+) lymph nodes (LN). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 530).
- Durbecq V, Majaj S, Nogaret J, et al. Use of quantitative RT-PCR assay to predict metastases size of sentinel node from breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 621).
- Kurosumi M, Kobayashi Y, H. Takei. The utility of a real-time RT-PCR assay for the detection of metastases greater than 0.2 mm in sentinel lymph nodes of breast cancer patients confirmed by detailed histological analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 628).
- Di Filippo F, Mottolese M, Botti, C, et al. A prospective clinical study for molecular intra-operative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients by one step nucleic acid amplification (OSNA) in comparison to intensive histological investigation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 609).
- Ribi KE, Phillips KA, Sun Z, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen in the Breast International Group (BIG) 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 510).
- Zaman K, Thürlimann B, Huober J, et al. Modeling bone mineral density (BMD) evolution in postmenopausal patients treated by letrozole (L), tamoxifen (T), and sequences of T and L (SAKK 21/07). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 545).
- Markopoulos C, Tzorakoleftherakis E, Polychronis A, et al. Management of bone loss in breast cancer patients: 24-month results from the ARBI trial of anastrozole with risedronate. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 552).
- Safra T, Bernstein Molho R, Stephansky I, et al. Effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequential tamoxifen and letrozole. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 599).
- Hershman DL, McMahon D, Crew KD, et al. Evaluation of the pro-

- tective effects of zoledronic acid on bone mass in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy following treatment discontinuation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 562).
29. Smith MR, Ellis G, Saad F, et al. Effect of denosumab on bone mineral density (BMD) in women with breast cancer (BC) and men with prostate cancer (PC) undergoing hormone ablation therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 9520).
  30. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 508).
  31. Dezentje V, Van Blijderveen NJ, Gelderblom H, et al. Concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence in early stage breast cancer: A pharmacoepidemiological study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 509).
  32. Sato N, Masuda N, Saji S, et al. Neoadjuvant exemestane for 24 weeks in postmenopausal women with hormone receptor positive stage II or IIIA breast cancer (JFMC34-0601). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 591).
  33. Come SE, Parker LM, Wulf G, et al. Tolerability and efficacy of 500 mg fulvestrant in postmenopausal women with estrogen receptor (ER)+ advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1050).
  34. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 502).
  35. Earl HM, Vallier A, Hiller L, et al. Neo-tAnGo: A neoadjuvant randomized phase III trial of epirubicin/cyclophosphamide and paclitaxel ± gemcitabine in the treatment of women with high-risk early breast cancer (EBC): First report of the primary endpoint, pathological complete response (pCR). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 522).
  36. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxan with 8-cycle taxan as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: results of N-SAS-BC02 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 516).
  37. Cheang M, Chia SK, Tu D, et al. Anthracyclines in basal breast cancer: the NCIC-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CEF. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 519).
  38. Thompson M, Seal B, Tangirala M, et al. Long-term survival benefits of docetaxel plus cyclophosphamide compared to doxorubicin plus cyclophosphamide in the adjuvant treatment of operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 563).
  39. Procter MJ, Suter T, de Azamuja E, et al. Assessment of trastuzumab-related cardiac dysfunction in the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial with 3.6 years median follow-up. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 540).
  40. Sukov WR, Miller DV, Dueck AC, et al. Benefit of adjuvant trastuzumab in breast cancer patients with focal HER2 amplified clones: data from N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 520).
  41. Moreno-Aspitia A, Hillman DW, Dueck AC, et al. Baseline and recurrence levels of soluble HER2 (sHER2) in early-stage HER2-neu positive breast cancer (HER 2+BC) from the NCCTG adjuvant Intergroup trial N9831. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 539).
  42. Rodrigues M. J, Wassermann J, Albiges-Sauvin L, et al. Treatment of node-negative infra-centimetric HER2+ invasive breast carcinomas: A joint AERIO/REMGUS study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 517).
  43. Yang SX, Costantino JP, Nguyen D, et al. Correlation of levels of Akt phosphorylation at Ser473 with benefit from paclitaxel chemotherapy in NSABP B-28 patients with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 537).
  44. Berrada N, Conforti R, Delalage S, et al. Use of molecular classification combined with p53 and topoisomerase IIa expression to identify tumors highly responsive to FEC regimen: A tissue microarray. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 546).
  45. Ohashi Y, Watanabe T, Sano M, et al. Efficacy of oral tegafur-uracil (UFT) as adjuvant therapy as compared with classical cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in early breast cancer: a pooled analysis of two randomized controlled trials (N-SAS-BC01 trial and CUBC trial). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 578).
  46. Linn SC, Vollebergh MA, Hauptmann M, et al. Selective benefit of high-dose, platinum-containing, alkylating chemotherapy with stem cell rescue for patients with breast cancers with an expansive growth pattern on histology. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 587).
  47. Dawood S, Gonzalez-Angulo AM, Woodward W, et al. Value of adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with one to three positive lymph nodes undergoing a modified radical mastectomy and systemic therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 507).
  48. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 532).
  49. Rudloff U, Brogi E, McCormick B, et al. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy after breast-conserving surgery for DCIS: Results of long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 531).
  50. Nielsen D. L, Langkjer ST, Bjerre K, et al. Gemcitabine plus docetaxel versus docetaxel in patients (pts) with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1015).
  51. Seidman AD, Brufsky A, Ansari RH, et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel (GD) compared to capecitabine plus docetaxel (CD) with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1000).
  52. Mayordomo JI, Baena JM, Cirera L, et al. Final results of a randomized trial on the role of maintenance chemotherapy with weekly paclitaxel for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1001).
  53. Martín M, Calvo L, Martínez N, et al. Randomized, phase II trial comparing continuous versus intermittent capecitabine monotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1086).
  54. Vogel CL, Burris HA, Limentani S, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC): final results. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1017).
  55. Swaby R, Blackwell K, Jiang Z, et al. Neratinib in combination with trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer: a phase I/II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1004).
  56. Cortés J, Baselga J, Petrella T, et al. Pertuzumab monotherapy following trastuzumab-based treatment: Activity and tolerability in patients with advanced HER2- positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1022).
  57. Ciniéri S, Orlando L, Lorusso V, et al. New biweekly combination of trastuzumab, docetaxel, and gemcitabine for HER2-positive metastatic breast cancer: first early results from a phase II multicentric trial on behalf of Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1096).
  58. Gennatas CG, Michalaki V, Gennatas S. Trastuzumab plus capecitabine and docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer: phase II results. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1111).
  59. Amoroso D, Donati S, Valsuani C, et al. Combination of trastuzumab, oxaliplatin, and docetaxel as first-line treatment in HER2-positive metastatic breast cancer patients: first-step results of a phase II trial (HOT trial). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1132).
  60. Tan W, Allred J, Salim M, et al. N0337: phase II study of capecitabine in combination with vinorelbine and trastuzumab for the first or second treatment of HER2+ metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1020).
  61. Finn RS, Press M, Dering J, et al. Progression-free survival (PFS) of patients with HER2-negative, estrogen-receptor (ER)-low metastatic breast cancer (MBC) with the addition of lapatinib to letrozole: biomarker results of EGF30008. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1018).
  62. Platak GT, Koehler M, Gagnon R, et al. Relevance of serum HER2 extracellular domain (sECD) in EGF30008, a study of letrozole ± lapatinib in patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1019).
  63. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1005).
  64. Conlin AK, Hudis CA, Bach A, et al. Randomized phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in three dosing schedules with

- bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1006).
65. Rugo HS, Campone M, Amadori D, et al. Randomized phase II study of weekly versus every 3-week ixabepilone plus bevacizumab (ixa/bev) versus paclitaxel plus bev (pac/bev) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1029).
  66. Pierga J, Pritchard KI, Thomssen C, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab (B) plus chemotherapy (CT) for locally recurrent or metastatic breast cancer (LR/mBC): analysis of MO19391 according to CT. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1033).
  67. Rubin MS, Barton J, Shipley D, et al. Efficacy results from a multicenter phase II noncomparative two-arm pilot trial of bevacizumab with anastrozole or fulvestrant as first-line endocrine therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1091).
  68. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 3).
  69. Tutt A, Robson M, Garber J. E, et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (CRA 501).
  70. Mayer E, Baurain J, Sparano J, et al. Dasatinib in advanced HER2/neu amplified and ER/PR-positive breast cancer: phase II study CA180088. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1011).
  71. Somlo G, Atzori F, Strauss L, et al. Dasatinib plus capecitabine (Cap) for progressive advanced breast cancer (ABC): phase I study CA180004. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1012).
  72. Seoane S, Montero JC, Pandiella A, et al. Effect of dasatinib on the activity of trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer cells. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1084).
  73. Sebastian M, Hanusch C, Schmidt M, et al. Safety and antitumor activity of 3-weekly anti-EpCAM antibody adecatumumab (MT201) in combination with docetaxel for patients with metastatic breast cancer: results of a multicenter phase Ib trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1009).
  74. Delaloge S, Tedesco K. L, Blum J, et al. Preliminary safety and activity results of trabectedin in a phase II trial dedicated to triple-negative (ER-, PR-, HER2-), HER2+++ or BRCA1/2 germ-line-mutated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1010).
  75. Loprinzi CL, Qin R, Stella PJ, et al. Pregabalin for hot flashes in women: NCCTG trial N07C1. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 9513).
  76. Crew KD, Capodice J, Greenlee H, et al. Randomized, blinded, placebo-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 571).
  77. Sima L, Yin C. Efficacy of electroacupuncture for bone metastatic cancer patients with neuropathic pain: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 9534).