

## SECCIÓN DOCENTE

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

J. Gavilá, A. Guerrero, M. A. Climent, V. Guillem, A. Ruiz

*Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia*

### RESUMEN

La reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) es considerada el evento internacional más importante que se realiza sobre cáncer. En ella se actualiza la situación del manejo del cáncer. Con respecto al cáncer de mama este año destacan los trabajos de quimiopreención así como la confirmación del doble bloqueo en la enfermedad HER-2 positiva. Se resumen, agrupadas 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 year chemoprevention and double blockage in the HER-2 disease are the papers highlighted. 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

3 al 7 de junio en Chicago, Illinois. En ella se presentó 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 este año destacaron los trabajos de quimiopreención con exemestano así como la confirmación del doble bloqueo en la enfermedad HER-2 positiva. Sin embargo y como nota negativa se presentaron los inesperados datos de iniparib (IPARP) en la enfermedad triple negativa.

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

La incorporación de nuevas técnicas que permiten el análisis completo del genoma, como la tecnología de secuenciación masiva GWAS (*genomic-wide association study*), generó interesantes trabajos (1-3). La aportación más importante fue presentada por el Dr. Schneider (1). El objetivo principal del estudio era la identificación de polimorfismos (SNPs) asociados con neuropatía grado 2-4 inducida por quimioterapia. Del ensayo fase III E5103 se analizaron 2.204 pacientes tratadas con paclitaxel durante 12 semanas, 613 de ellas con neuropatía grado 2-4. Se identificaron 6 SNPs predictores de neuropatía localizados en 2 genes: RWDD3 y TECTA. El 60% de las pacientes homocigotas para la variante del gen RWDD3 desarrollaron neuropatía grado 2-4 mientras que el 27% homocigotas *wild-type* presentaron neuropatía. De igual manera, en el 57% de las homocigotas para la variante del gen TECTA y en el 29% de las homocigotas *wild-type* se objetivó neuropatía secundaria a paclitaxel.

Referente al análisis no supervisado con tecnología de *microarrays*, se comunicaron dos estudios relacionados

*Recibido:* 19-08-11.  
*Aceptado:* 31-08-11.

*Correspondencia:* J. Gavilá. Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. C/ Beltrán Báuena, 8. 46009 Valencia.  
e-mail: jogagre@hotmail.com

con la plataforma PAM50 (clasificación intrínseca en subtipos: luminal, HER-2, basal y normal). El primero de ellos comparó de manera directa las plataformas PAM50 y Oncotype DX en 151 muestras de tumores RE+ (4). Es reseñable que ninguna de las muestras clasificadas como luminal A tenía un *recurrence score* (RS) alto, mientras que el 90% de las muestras con RS alto fueron luminales B. Los autores concluyeron que existía un alto grado de concordancia entre ambas plataformas a pesar de ser algoritmos totalmente diferentes. El segundo contrastó la capacidad de PAM50 como factor pronóstico en pacientes tratadas con o sin antraciclinas (5). Se incluyeron 476 muestras del estudio MA.5 (fase III en ganglios positivos randomizando a CMF vs. FEC). El subgrupo que mayor beneficio tuvo de la incorporación de antraciclinas fue el de tumores HER2. Por otro lado en tumores basales no se encontraron diferencias entre ambos esquemas. En contraposición a este estudio, un grupo italiano comparó la eficacia de esquemas con y sin antraciclinas según el tipo tumoral empleando métodos inmunohistoquímicos para su clasificación (6). Observó que el grupo que mayor beneficio presentaba del tratamiento con antraciclinas era el triple negativo (TN) y aquellos con Ki67  $\geq$  40%.

Siguiendo con los subtipos tumorales, en tumores luminales los agrupamos en aquellos abstracts referentes al índice de masa corporal (IMC) como factor pronóstico (7-10) y aquellos que analizan el papel de los síntomas secundarios a tamoxifeno (T) e inhibidores de aromatasa (IA) como predictores del beneficio clínico (11-13). Del primer grupo, destacó la revisión del grupo NCIC de una serie de estudios que emplearon esquemas con quimioterapia, trastuzumab, T o IA (7). Los autores concluyeron que un IMC basal elevado se asociaba a peor pronóstico en pacientes tratadas con T (MA.14) mientras que no tenía ningún impacto en aquellas que recibieron IA (MA.27).

En el estudio ATAC las pacientes con IMC elevado no se beneficiaban del tratamiento con anastrozol (14). La posible justificación de estos resultados podría ser la existencia de mayores niveles de estrógenos en mujeres con IMC elevado. Intentando confirmar esta hipótesis el Dr. Lunardi presentó una comunicación póster-discusión donde analizaba los niveles de estrógenos en sangre en función del IMC (10). En las 370 pacientes incluidas no se observaron diferencias en los niveles según el IMC. Por tanto, no se justifica un aumento de la dosis de anastrozol en pacientes con IMC elevado.

El segundo grupo en tumores luminales reúne subanálisis de grandes estudios de adyuvancia sobre el papel pronóstico de los síntomas secundarios del tratamiento hormonoterápico (artralgias, síntomas vasomotores) (11-13). Así del estudio BIG 1-98 (T vs. letrozol) (11), las pacientes con artralgias aparecidas en los 3 primeros meses de tratamiento presentaban mayores intervalos de supervivencia libre de enfermedad (SLE). Del mismo modo, en el ensayo TEAM (T vs. exemestano) (12), las pacientes con artralgias se asociaban a aumentos en la supervi-

vencia global (SG). Por otro lado, dicho papel pronóstico no se confirmó en el subanálisis del MA.27 (anastrozol vs. exemestano) (13).

Las potenciales utilidades del marcador Ki67 como factor pronóstico y predictivo y marcador intermedio de respuesta en el tratamiento neoadyuvante con hormonoterapia fueron revisados en una sesión educativa. También dos comunicaciones orales sobre Ki67 (34,35). En el terreno del papel pronóstico se presentó el subanálisis planificado de la expresión de Ki67 del estudio USON 01062 (34). Dos mil seiscientos once pacientes fueron randomizadas a recibir AC seguido de docetaxel de forma exclusiva, o bien combinando capecitabina a docetaxel. Según la expresión de Ki67 se agruparon las pacientes en Ki67 < 10% y Ki67  $\geq$  10%. En el subgrupo con Ki67  $\geq$  10% se objetivó un beneficio estadísticamente significativo de la incorporación de capecitabina en términos de SLE (HR 0,7; IC 95%: 0,50-0,98) y SG (0,52; IC 95%: 0,33-0,82), lo que reflejaría el impacto de la selección de pacientes en los ensayos clínicos.

En el ámbito del tratamiento hormonoterápico neoadyuvante, el estudio japonés fase III STAGE (35) comparó la eficacia y seguridad de exemestano + goserelina (E+G) versus tamoxifeno + goserelina (T+G) administrados preoperatoriamente durante 24 semanas en 197 mujeres premenopáusicas. Se reportaron los datos del análisis exploratorio sobre la reducción de la expresión de Ki67 basal y tras 24 semanas de tratamiento, siendo mayor la ratio de reducción en aquellas tratadas con E+G vs. T+G (86,5 vs. 61,3%;  $p = 0,003$ ). Además se objetivó una mayor tasa de respuestas radiológicas en la rama de E+G respecto a T+G, independientemente de la expresión de Ki67 basal, aunque fueron más altas en el subgrupo de Ki67  $\geq$  20% (73,2 vs. 44,8%;  $p = 0,002$ ).

También fue interesante la comunicación póster-discusión del Dr. Guerrero y la recuperación de la función ovárica (FO). Esta fue definida como episodio de menstruación o bien la existencia de niveles estrogénicos en rango premenopáusico determinados con dos métodos: ensayo directo (práctica clínica habitual) e indirecto (técnica más sensible) (15). De manera prospectiva analizó en 53 pacientes con CM RE+, amenorrea quimioinducida durante al menos 2 años y niveles estrogénicos postmenopáusicos que recibieron tamoxifeno. Se realizó el switch a exemestano y se determinó el porcentaje de pacientes que recuperaron la FO. El 28% de las pacientes recuperó la FO, siendo estas cifras del 50% en  $\leq$  48 años. No se observaron diferencias entre ambos ensayos, directo e indirecto, en la incidencia de episodios de recuperación de la FO ni en el momento del evento.

En el subgrupo HER-2, el efecto de la expresión de PTEN e IGFR en el beneficio de trastuzumab adyuvante del ensayo NCCTG N9831 fue el objetivo de un estudio retrospectivo sobre 1.746 pacientes (16,17). En él, a diferencia de lo conocido en estudios preclínicos y estudios retrospectivos limitados (18-20) no se objetivó un peor

pronóstico en pacientes con niveles bajos de PTEN (25% de ellas) ni con sobreexpresión de IGFR (41%). También controvertido es el papel de p95 como factor predictivo de respuesta en pacientes tratadas con trastuzumab neoadyuvante (21,22). Se analizó la expresión de p95 en 29 pacientes del estudio CHER-LOB (21), donde 20,6% presentó sobreexpresión de p95. No se objetivaron diferencias en la tasa de respuestas completas patológicas (RCp) entre ambos grupos (33% en p95+ y 30% p95 negativo). De forma sorprendente, en el análisis realizado en 445 pacientes del estudio GeparQuattro mediante *tissue microarrays*, la sobreexpresión de p95 se asoció de manera estadísticamente significativa a una mayor tasa de RCp (59 vs. 28%) (22).

En los tumores triple negativos (TN) el punto de corte que marca la positividad en la expresión de RE/RP y con ello el beneficio de la hormonoterapia ha sido siempre confuso (1-10%) (23). El Dr. Raghav del MD Anderson revisó de manera retrospectiva 1.257 muestras de tumores TN definidos como expresión de RE/RP < 10% (24). Clasificó a los tumores en tres grupos: grupo A (RE/RP < 1%), grupo B (1-5%) y grupo C (6-10%) y analizó las diferencias entre estos en términos de SG y SLE. No se obtuvieron diferencias entre los 3 grupos ni tampoco en aquellas 114 pacientes que habían recibido hormonoterapia adyuvante.

## SCREENING Y PREVENCIÓN

La comunicación más importante de ASCO 2011 en el terreno del CM fue el estudio de quimioprevención del Dr. Goss (25). El papel de T y raloxifeno en la prevención primaria del CM es controvertido por su escaso beneficio y toxicidad secundaria (26-29). En base a la mayor prevención del CM contralateral de los inhibidores de aromatasa en estudios de adyuvancia así como un menor perfil de toxicidad, se planteó el estudio de quimioprevención MAP.3. En este fase III randomizado participaron 4.560 mujeres postmenopáusicas de Canadá, EE. UU. y Europa que cumplían al menos uno de estos criterios: test de Gail > 1,66, edad mayor de 60 años y mujeres sometidas a mastectomía tras carcinoma ductal *in situ*, lobulillar *in situ*, hiperplasia ductal o lobulillar atípica. El objetivo principal del estudio era demostrar una reducción del 65% en la incidencia anual de CM invasivo en el grupo de mujeres que recibieron exemestano durante 5 años respecto al grupo control (placebo). Tras 35 meses de seguimiento se objetivó una reducción de la incidencia anual en el brazo de exemestano (0,19 vs. 0,55%; HR 0,35 (IC 95%: 0,18-0,70); p = 0,002) tanto de CM invasivo como no invasivo, manteniéndose estas diferencias en todos los subgrupos. No hubo diferencias entre ambos grupos en la tasa de osteoporosis, fracturas óseas, eventos cardíacos y colesterolemia ni tampoco en calidad de vida. Por ello, exemestano debe ser considerado como una nueva opción en la prevención primaria del CM.

Continuando con estudios sobre quimioprevención el grupo WHI revisó de manera retrospectiva una serie de 156.229 mujeres postmenopáusicas, de las cuales 9.277 eran mujeres diabéticas en tratamiento antidiabético, 2.963 con metformina (30). Tras 11,1 años de seguimiento se observó que en aquellas que recibieron metformina redujeron un 38% la incidencia de CM RE/RP positivo.

En las pacientes portadoras de mutaciones de BRCA, es interesante comentar dos abstracts. En el primero sobre el papel del tamoxifeno en la reducción del riesgo de CM contralateral (31) se revisaron de forma prospectiva-retrospectiva 1.919 mujeres con CM y mutación en BRCA1 y 919 en BRCA2. De forma global (retrospectivo + prospectivo) se confirmó una reducción del riesgo en pacientes tratadas con T tanto en BRCA1 (HR 0,31; IC 95%: 0,22-0,46) como en BRCA2 (HR 0,24; IC 95%: 0,16-0,35). Sin embargo, en el análisis prospectivo el beneficio quedó limitado al grupo de BRCA2 (HR 0,39; IC 95%: 0,17-0,89). Este papel preventivo de T es independiente del estatus de RE/RP. Por tanto sería razonable el empleo de T en pacientes portadoras con CM en las que persiste tejido mamario independientemente del estatus RE/RP.

El ensayo PROSE cuestionó si el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) tras salpingooforectomía profiláctica (SOP) aumentaba el riesgo de CM (32). De forma prospectiva en 1.299 mujeres sometidas a SOP (795 BRCA1 y 504 BRCA2) no se evidenciaron diferencias en la incidencia de CM entre aquellas que emplearon THS y las que no. El empleo de THS de corta duración en este grupo de pacientes podría ser planteado ante los resultados obtenidos.

## TRATAMIENTO LOCORREGIONAL

El estudio canadiense Ma.20 (33) revisó el beneficio terapéutico y toxicidad secundaria de la incorporación de radioterapia ganglionar regional (RGR) a pacientes con CM sometidas a cirugía conservadora, radioterapia sobre la glándula mamaria y quimioterapia adyuvante. Tras completar la cirugía y el tratamiento quimioterápico, se randomizaron un total de 1.832 pacientes con CM 1-3 ganglios afectos o ganglios negativos de alto riesgo, a recibir radioterapia sobre la glándula mamaria de forma exclusiva, o bien a un segundo brazo con radioterapia sobre la glándula más irradiación a nivel supraclavicular, mamaria interna y los tres niveles axilares.

Un análisis interno según protocolo con el objetivo principal del estudio, que era la supervivencia global, se llevó a cabo tras 5 años de seguimiento. Se extendió debido a la baja tasa de muertes a datos sobre supervivencia libre de recaída, local y a distancia, así como de toxicidad. La incorporación de RGR aumentó de manera estadísticamente significativa la supervivencia libre de recaída -89,7 vs. 84%; hazard ratio (HR) 0,67 (IC 95%:

0,52-0,87);  $p = 0,003$ -, tanto local a expensas principalmente de una menor tasa de recidivas axilares -HR 0,58 (IC 95%: 0,37-0,92);  $p = 0,002$ - como a distancia -HR 0,64 (IC 95%: 0,47-0,85);  $p = 0,02$ -. Se observó una tendencia en la SG a 5 años -92,3 vs. 90,7%; HR 0,76 (IC 95%: 0,56-1,030);  $p = 0,07$ -.

La asociación de la RGR aumentó la tasa de efectos adversos, principalmente grado 2. De manera significativa se incrementó la tasa de neumonitis (1,3 vs. 0,2%;  $p = 0,01$ ), dermatitis (50 vs. 40%;  $p < 0,001$ ), linfedema (7 vs. 4%;  $p = 0,004$ ) y resultados estéticos a 5 años (36 vs. 39%;  $p = 0,047$ ). El Dr. Whelan y el discusor, Dr Buchholz, concluyeron que la RGR debía ofrecerse a las mujeres con ganglios afectos, aunque un subanálisis de factores de riesgo sería cuestionable ante la heterogeneidad del grupo.

## CÁNCER DE MAMA LUMINAL

El Dr. Martín dio a conocer en una comunicación oral los datos negativos del estudio fase IIb GEICAM 2009-05 en CM avanzado que enfrentaba dos formas de administración de capecitabina (36), la clásica de 2.500 mg/m<sup>2</sup> día 1-14 cada 21 días (Xint) y 1.600 mg/m<sup>2</sup> d1-21 cada 21 días (Xcont), en búsqueda de una eficacia similar y menor toxicidad. No se evidenciaron diferencias en la tasa de síndrome mano-pie entre ambos esquemas, la administración de Xint se asoció con un aumento en la supervivencia libre de progresión (SLP) (HR 1,412;  $p = 0,0484$ ).

Son varios los estudios que generan la hipótesis del mayor beneficio del bevacizumab en el subgrupo triple negativo (37). El estudio fase III randomizado NSABP B-40 (38), que incluyó 1.206 pacientes, demostraba que la incorporación de tanto capecitabina como de gemcitabina al esquema de neoadyuvancia de AC seguido de docetaxel no aumentaba la tasa de RCp. Sin embargo, la incorporación de bevacizumab al esquema de antraciclinas y taxanos sí lo consiguió (28,4 vs. 34,5%;  $p = 0,0027$ ). En el análisis de subgrupos, de modo inesperado el mayor impacto se objetivó en los tumores con receptor hormonal positivo (15,2 vs. 23,3%).

Aunque podría considerarse como una nueva molécula, son ya varios los ensayos fase I y II realizados con sorafenib (39). El Dr. Hudis con el estudio fase IIb doble ciego randomizó a pacientes con CM avanzado, pretratadas con bevacizumab, a recibir quimioterapia (gemcitabina o capecitabina) con sorafenib, a las dosis habituales de 400 mg dos veces al día o placebo (40). Se cumplió el objetivo principal del estudio, tras evidenciarse diferencias a favor del brazo con sorafenib en SLP -3,4 vs. 2,7 meses; HR 0,65 (0,45-0,95);  $p = 0,01$ -. Todo ello a expensas de un mayor número de eventos grado 3/4 destacando el síndrome mano-pie (39 vs. 4%). Estos hallazgos son concordantes con los otros estudios fase II, lo que ha dado pie al desarrollo de un fase III de confirmación.

## CÁNCER DE MAMA HER2

La importancia de la administración concomitante de las antraciclinas y agentes antiHER2 se reafirma en esta reunión. Estudios retrospectivos como el del Dr. Bayraktar demuestran que al comprar dos series de pacientes tratadas con esquemas de quimioterapia neoadyuvante, una basada en antraciclinas -paclitaxel semanal x 12 semanas seguido de FEC (75) x 4 todo concomitante con trastuzumab- y otra sin ellas (carboplatino + docetaxel + trastuzumab x 6 ciclos), la tasa de RCp es de 60,6 vs. 43,3% a favor del brazo con antraciclinas (41).

Basados en el esquema del Dr. Buzdar (42), se presentaron como comunicación oral dos estudios fase IIb. El primero de la Dra. Guarneri (21), incluyó 121 pacientes que fueron randomizadas a: paclitaxel x 12 semanas seguido de 4 ciclos de FEC (75) combinados con trastuzumab, lapatinib o ambos. La tasa de RCp (ausencia de tumor invasivo en mama y axila) fue de 28,32 y 48% respectivamente, en el análisis por subgrupos las pacientes RH negativos tuvieron un mayor beneficio. La toxicidad más frecuente fue la diarrea en las ramas de lapatinib que obligó a la reducción de dosis (1.250 mg en monoterapia y 750 mg/día en combinación). No hubo toxicidad cardíaca severa en ninguno de los grupos. El segundo del Dr. Holmes (43), con 100 pacientes que tras dos semanas de inducción con la terapia antiHER2 correspondiente eran randomizadas a FEC (75) x 4 seguido de paclitaxel semanal x 12 con trastuzumab, lapatinib o ambos (mismas dosis que en el estudio previo), la tasa de RCp (misma definición) fue de 54,45 y 74%, respectivamente.

El doble beneficio del bloqueo antiHER2 es otro concepto que se mantiene en ASCO 2011 (21,41,43-45). A destacar el interesante diseño de la Dra. Chang, donde 66 mujeres recibieron 12 semanas de tratamiento neoadyuvante con trastuzumab semanal y lapatinib (1.000 mg/día) asociando tratamiento con letrozol en aquellos tumores RH+ (62% de las pacientes) (45). La tasa de RCp en mama fue del 28%, por subgrupos en RH- alcanzó el 40% y en RH+ el 21%. Aparece un nuevo concepto *near pathologic complete response*, resto de tumor invasivo en mama < 1 cm: 53% del global de las pacientes, 56% en RH+ y 48% en RH-. Este nuevo concepto generaría la hipótesis de que tratamientos más prolongados con letrozol y agentes antiHER2 podrían ofrecer tasas de RCp mayores ya que no se habría alcanzado su máximo beneficio en 12 semanas de tratamiento.

El manejo de las metástasis cerebrales fue revisado en varios trabajos (46,47). En el inicialmente arriesgado estudio fase II Landscape (46), 45 pacientes con metástasis cerebrales sin tratamiento radioterápico holocraneal previo recibieron capecitabina + lapatinib a dosis habituales. El objetivo principal del estudio fue la reducción volumétrica  $\geq 50\%$  (RV) de las lesiones cerebrales. El 82,2% presentaba afectación cerebral múltiple y 42 pacientes habían recibido previamente trastuzumab. En el 65,6%

de las pacientes se observó una RV, siendo la mediana del tiempo a la progresión de 5,5 meses y retrasándose el inicio de la radioterapia holocraneal en 7,8 meses.

La actividad de la combinación de trastuzumab y bevacizumab deberá ser confirmada en estudios fase III en vista de los datos de los estudios Beverly2 (fase II en neoadyuvancia con tasas de RCp del 63,5%) (48) y el fase II en primera línea de enfermedad avanzada, donde 88 pacientes recibieron capecitabina + trastuzumab + bevacizumab con una tasa de respuestas del 72,5%, SLP de 14,4 meses y SG no alcanzada. El 63% de las pacientes recibieron al menos 8 ciclos, la toxicidades más importantes fueron diarrea (2,3% grado 4), fallo cardíaco 2,3% y síndrome mano-pie (22% grado 3) (49).

Así mismo, cabe citar varias comunicaciones póster sobre el peor pronóstico de los tumores HER2 menores de 1 cm (50,51), del beneficio de trastuzumab en ganglios negativos (52) y del retratamiento con trastuzumab a la progresión con lapatinib o tras el mismo agente (53,54).

## CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Los datos más decepcionantes de la reunión provienen del prometedor iniparib (55). El estudio fase III no confirmó los esperanzadores resultados obtenidos en el fase II (56). Tras randomizar a 519 pacientes con tumores TN, hasta dos líneas en enfermedad avanzada eran permitidas a recibir carboplatino + gemcitabina en combinación o no con iniparib. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal de SG, 11,1 vs. 11,8 meses, ni en SLP, 4,1 vs. 5,1 meses respectivamente. En el análisis de subgrupos se objetivó un mayor beneficio en aquellas pacientes tratadas en 2ª y 3ª líneas –SG: 8,1 vs. 10,8 meses; HR 0,65 (0,46-0,91) y SLP 2,9 vs. 4,2 meses; HR 0,67 (0,5-0,92)–. De manera global iniparib no aumentó la toxicidad del esquema quimioterápico.

En cuanto a otro agente discutido en la actualidad, bevacizumab, se presentaron los datos del estudio Ribbon-2 (57) y el análisis del subgrupo TN del estudio GeparQuinto (58). En el estudio fase III Ribbon-2 participaron pacientes con CM avanzado en progresión a una primera línea de tratamiento quimioterápico sin bevacizumab, que fueron randomizadas (2:1) a recibir quimioterapia (basada en capecitabina, vinorelbina, taxano o gemcitabina) con o sin bevacizumab. Se permitió el cruce a bevacizumab en caso de progresión. El objetivo principal fue la SLP. Se incluyeron 684 pacientes (23% TN), con un beneficio significativo en SLP a favor del brazo de combinación –7,2 vs. 5,1 meses; HR 0,78 (0,64-0,93); p = 0,007– y no diferencias en la SG. En el subgrupo TN estas diferencias se acentúan en SLP –6,0 vs. 2,7 meses; HR 0,49 (0,33-0,74); p = 0,0006– y existe una tendencia en la SG –17,9 vs. 12,6; HR 0,62 (0,39-1,007; p = 0,0534)–. Los autores concluyeron que en pacientes con

CM TN no tratadas en 1ª línea con antiVEGF, podía plantearse el tratamiento en 2ª línea con bevacizumab.

El estudio de neoadyuvancia GeparQuinto (58), en pacientes HER2- randomizaba a EC x 4 ciclos seguido de docetaxel x 4 ciclos con o sin bevacizumab, siendo el objetivo principal la RCp (ausencia de células tumorales en mama y axila). Del total de 1.948 pacientes, 686 tenían tumores TN. El beneficio de la adición de bevacizumab quedó limitado exclusivamente a este subgrupo, incrementando la tasa de RCp del 27,8 a 36,4% (p = 0,002) así como en las otras definiciones de RCp (ypT0/is; ypT0/is ypN0). En el análisis multivariante fueron factores predictivos de RCp, la edad (p = 0,02), el grado (p = 0,04) y el tratamiento con bevacizumab (p = 0,01).

## NUEVOS AGENTES Y DIANAS TERAPÉUTICAS

En el apartado de nuevas moléculas, la comunicación oral del Dr. Andre (59) con el inhibidor de *fibroblast growth factor receptor 1* (FGFR1) abre un nuevo campo de investigación. FGFR1 se encuentra sobreexpresado en el 10% de los cánceres de mama, especialmente en los luminales B, su principal ligando es FGF3 y se asocia a resistencia hormonal por activación de la vía de las MAPK. Dovitinib es un inhibidor multi-tirosinkinasa que actúa bloqueando a FGFR1, VEGFR y PDGFR (60,61). En este ensayo fase II, 81 pacientes con CM HER2 negativo, tratadas con < 3 líneas para enfermedad avanzada se clasificaron en 4 grupos: RH+/FGFR1+, RH-/FGFR1+, RH+/FGFR1- y RH-/FGFR1-. Se tenía como objetivo principal la tasa de respuestas objetivas. Los efectos secundarios más frecuentes fueron los vómitos (grado 3: 6%), diarrea (grado 3: 6%) y astenia (grado 3: 17%). En el grupo RH+/FGFR1+ se observaron los mejores resultados con tasas de respuesta parcial del 13% y enfermedad estable  $\geq$  4 meses (EE) del 44%. Como era de esperar fueron inferiores en aquellas con FGFR1-, con tasas de EE del 11%. En el análisis de biomarcadores las pacientes con niveles altos en plasma de FGF3 y sobreexpresión de FGFR1 se asociaban al subgrupo de mayores respuestas, lo que podría generar la hipótesis de la identificación de un nuevo subgrupo en los tumores hormonoresistentes.

Así mismo, cabe citar el estudio fase I con neratinib y temsirolimus en el subgrupo de tumores HER2+ donde las mutaciones de PI3KCa y la pérdida de PTEN no predijeron respuestas (62).

Finalmente en tumores TN comentamos el trabajo con el inhibidor de proteínas ADAM10/17 GW280264X (63). La razón de esta nueva diana radica en la sobreexpresión de EGFR en TN y su activación por EGF y TGF $\alpha$ , precisando estas últimas ser catalizadas por las proteasas de la familia ADAM, principalmente ADAM 10 y 17, para ser activas (64,65). En las 4.000 muestras de tumores TN analizados se objetivaron niveles altos de RNAm de ADAM 17 y de ADAM 10 (82%), asociando-

se a un peor pronóstico. Se comprobó la actividad del inhibidor de ADAM 10/17 en líneas celulares TN con una reducción del crecimiento del 90%, actividad que no se observó en líneas no TN.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento en la revisión de este artículo a la Dra. Ana Lluch, Jefa del Servicio de Hematología y Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schneider BP, et al. Genetic associations with taxane-induced neuropathy by a genome-wide association study (GWAS) in E5103. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1000).
- Ingle JN, et al. Genes regulating estradiol and estrone-conjugate levels in postmenopausal women with resected early-stage breast cancer detected by a genome-wide association study (GWAS). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1001).
- Bouzyk M, et al. ESR1 and ESR2 polymorphisms in BIG 1-98 comparing adjuvant letrozole (L) versus tamoxifen (T) or their sequence for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1002).
- Bastien RRL, et al. Using the PAM50 breast cancer intrinsic classifier to assess risk in ER+ breast cancers: A direct comparison to Oncotype DX. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 503).
- Cheang MCU, et al. The responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracyclines versus nonanthracyclines in NCIC CTG MA.5 randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1032).
- Rocca A, et al. Benefit from CMF with or without anthracyclines in relation to biologic profiles in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1031).
- Yerushalmi R, et al. Impact of a change of body mass index (BMI) on outcome following adjuvant endocrine therapy, chemotherapy, or trastuzumab for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 513).
- Pfeiler G, et al. Effect of change of body mass index (BMI) during therapy on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: An analysis of the ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 514).
- Janni JW, et al. Final multivariate analysis of obesity and survival in patients with node positive primary breast cancer: The ADEBAR trial. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1020).
- Lunardi G, et al. Effects of body mass index (BMI) on plasma levels of estrone sulfate (ES) in postmenopausal women with breast cancer (BC) during letrozole (L) treatment. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 515).
- Huober JB, et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome: A retrospective analysis of the monotherapy arms of the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 522).
- Kiebackof DG, et al. Increased progression-free and overall survival in patients with breast cancer with menopausal symptoms or arthralgia/myalgia during adjuvant treatment with exemestane or tamoxifen: Results of the German TEAM trial. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 523).
- Stearns V, et al. Relationship of treatment-emergent symptoms and recurrence-free survival in the NCIC CTG MA.27 adjuvant aromatase inhibitor trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 15S (abstr 525).
- Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3411-15.
- Guerrero-Zotano A, et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in exemestane patients with breast cancer (BC) with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) using two estradiol assays. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 521).
- Reinholz MM, et al. Effect of IGF1R protein expression on benefit to adjuvant trastuzumab in early-stage HER2+ breast cancer in NCCTG N9831 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 10503).
- Perez EA, et al. Effect of PTEN protein expression on benefit to adjuvant trastuzumab in early-stage HER2+ breast cancer in NCCTG adjuvant trial N9831. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 10504).
- Nagata Y, Lhan KH, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004;6(2):117-27.
- Harris LN, You F, Schnitt SJ, et al. Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1198-207.
- Bender LM, Nahta R. HER2 cross talk and therapeutic resistance in breast cancer. *Front Biosci* 2009;13:3906-12.
- Guarneri V, et al. Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2- positive breast cancer (CHER-LOB trial). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 507).
- Loibl S, et al. Validation of p95 as a predictive marker for trastuzumab-based therapy in primary HER2-positive breast cancer: A translational investigation from the neoadjuvant GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 530).
- Hammond MHE, Hayes FD, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
- Raghav KPS, et al. Impact of low estrogen- and progesterone-receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1023).
- Goss PA, et al. Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women: NCIC CTG MAP.3 -A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2011;29:18S (abstr LBA 504).
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet* 1998;352:93-7.
- Maenpaa J, DeGregorio MW. Breast cancer chemoprevention: is tamoxifen a rational choice? *Ann Med* 1994;26:381-2.
- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527-37.
- Chlebowski RT, et al. Metformin and breast cancer incidence in postmenopausal women in the Women's Health Initiative (WHI). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1503).
- Phillips K, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A combined analysis from the Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kCon-Fab), the International BRCA1 and BRCA2 Carrier Cohort Study (IBCCS), and the Breast Cancer Family Registry (BCFR). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1500).
- Domchek SM, et al. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1501).
- Whelan TJ, et al. NCIC CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:18S (abstr LBA 1003).
- Pippen JE, et al. Randomized, phase III study of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) ; docetaxel (T) with or without capecitabine (X) in high-risk early breast cancer: Exploratory Ki-67 analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 500).
- Kiroshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole or tamoxifen for premenopausal breast cancer: Ki67 expression data from the STAGE study. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 501).
- Martin M, et al. Randomized, phase II trial comparing continuous versus intermittent capecitabine (X) monotherapy for metastatic bre-

- ast cancer (MBC): Results from the GEICAM 2009-05 study. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1008).
37. Greenberg S, Rugo HS. Triple-negative breast cancer: role of antiangiogenic agents. *Cancer J* 2010;16(1):33-8.
  38. Bear HD, et al. The effect on pCR of bevacizumab and/or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40. *J Clin Oncol* 2011;29:18S (abstr LBA1005).
  39. Isaacs C, Herbolzheimer P, Liu MC, et al. Phase I/II study of sorafenib with anastrozole in patients with hormone receptor positive aromatase inhibitor resistant metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125(1):137-43. Epub 2010 Oct 26.
  40. Hudis C, et al. Sorafenib (SOR) plus chemotherapy (CRx) for patients (pts) with advanced (adv) breast cancer (BC) previously treated with bevacizumab (BEV). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1009).
  41. Bayraktar S, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 532).
  42. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
  43. Holmes FA, et al. Correlation of molecular effects and pathologic complete response to preoperative lapatinib and trastuzumab, separately and combined prior to neoadjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 506).
  44. Lin NU, et al. TBCRC 003: Phase II trial of trastuzumab (T) and lapatinib (L) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 527).
  45. Chang JGN, et al. TBCRC 006: A multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab in patients with HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 505).
  46. Bachelot TD, et al. LANDSCAPE: An FNCLCC phase II study with lapatinib (L) and capecitabine (C) in patients with brain metastases (BM) from HER2-positive (+) metastatic breast cancer (MBC) before whole-brain radiotherapy (WBR). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 509).
  47. De Azambuja E, et al. Phase I study of lapatinib (L) and temozolomide (T) combination for the treatment of progressive brain metastases (BM) in HER2-positive metastatic breast cancer patients (Pts) (LAP-TEM, LAP 111172). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 570).
  48. Viens P, et al. Primary efficacy analysis of a phase II study of neoadjuvant bevacizumab (BEV), chemotherapy (CT), and trastuzumab (H) in HER2-positive inflammatory breast cancer (IBC): BEVERLY2 study. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 531).
  49. Tjulandin S, et al. First results of a phase II study of bevacizumab in combination with trastuzumab and capecitabine as first-line treatment of HER2+LA/MBC. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 571).
  50. Cancelo G, et al. Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 546).
  51. Fehrenbacher L, et al. T1abN0M0 HER2+ invasive breast cancer recurrence: Population-based cohort of 17,000+ consecutive breast cancers 2000-2006 at Kaiser Permanente Northern California (KPNC). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 551).
  52. Valero V, et al. Efficacy results of node-negative HER2-amplified breast cancer subset from BCIRG 006 study: A phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 553).
  53. Gori S, et al. Retreatment with trastuzumab (T)-based therapy in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (MBC) resistant to lapatinib (L)-based therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 568).
  54. Lang I, et al. Trastuzumab use at relapse after adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 15S (abstr 575).
  55. O'Shaughnessy J, 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;29:15S (abstr 1007).
  56. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:205-14.
  57. Brufsky A, et al. Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple-negative breast cancer (TNBC): Analysis of RIBBON-2. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1010).
  58. Gerber B, et al. Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline-taxane-based chemotherapy in 686 triple-negative primary breast cancers: Secondary endpoint analysis of the GeparQuinto study (GBG 44). *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1006).
  59. Andre F, et al. A multicenter, open-label phase II trial of dovitinib, an FGFR1 inhibitor, in FGFR1 amplified and non-amplified metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 508).
  60. Reis-Filho JS, Simpson PT, Turner NC, et al. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12(22):6652-62.
  61. Nicholas Turner N, Pearson A, Sharpe R, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(5):2085-94. Epub 2010 Feb 23.
  62. Gajria D, et al. Combined inhibition of mTORC1 with temsirolimus and HER2 with neratinib: A phase I study in patients with metastatic HER2-amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 574).
  63. Mullooly M, et al. ADAMs as new therapeutic targets for triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:15S (abstr 1062).
  64. Lendeckel U, Kohl J, Arndt M, et al. Increased expression of ADAM family members in human breast cancer and breast cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(1):41-8. Epub 2004 Sep 30.
  65. McGowan PM, Ryan BM, Hill AD, et al. ADAM-17 expression in breast cancer correlates with variables of tumor progression. *Clin Cancer Res* 2007;13(8):2335-43.