



## ARTÍCULO DOCENTE

### 36th annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Resumen de lo más destacado



Ángel Guerrero\*, Joaquín Gavilá, Miguel A. Climent, Vicente Guillem y Amparo Ruíz

*Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España*

Recibido el 13 de enero de 2014; aceptado el 1 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 25 de marzo de 2014

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
San Antonio Breast  
Cancer Symposium  
2013;  
Resumen

**Resumen** De entre los muchos trabajos presentados en la edición del año 2013 del San Antonio Breast Cancer Symposium, se resumen a continuación los más relevantes, que principalmente son aquellos que fueron motivo de presentación oral. Este año destacan, por su aplicabilidad clínica, 2 estudios sobre el manejo del tumor primario en cáncer de mama metastásico, y el estudio PRIME II que evalúa el impacto de omitir la radioterapia adyuvante en pacientes ancianas. También se comunicaron los esperados datos del ensayo BETH, que estudia el beneficio de añadir bevacizumab en la adyuvancia de tumores HER2-positivo, y se presentaron interesantes datos de la eficacia de carboplatino en cáncer de mama triple negativo. Desde el punto de vista de la biología tumoral, los organizadores quisieron dar voz al papel que podría desempeñar la inmunidad en el pronóstico del cáncer de mama, y a las mutaciones en el gen del receptor estrogénico, que emergen como un nuevo mecanismo de adquisición de hormonoresistencia. © 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Breast cancer;  
San Antonio Breast  
Cancer Symposium  
2013;  
Highlights

#### Highlights from the 36th annual San Antonio Breast Cancer Symposium

**Abstract** Among the many papers were presented at the 36th San Antonio Breast Cancer Symposium in 2013; the most important –mainly oral presentations–are summarized below. Notable for their clinical applicability were two studies on the management of the primary tumor in metastatic breast cancer and the PRIME II trial evaluating the impact of omitting adjuvant radiotherapy in elderly patients. The expected data from the BETH trial, evaluating the benefit of adding bevacizumab in the adjuvant treatment of HER2-positive tumors, were also reported, and interesting information was presented on the efficacy of carboplatin in triple-negative breast cancer. From the point of view of tumor biology, the organizers wanted to provide a platform for the potential role of immunity in the prognosis of breast cancer,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angelgz@comv.es](mailto:angelgz@comv.es) (Á. Guerrero).

and mutations in the estrogen receptor gene, which are emerging as a new mechanism of acquisition of hormone resistance.

© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Sin duda la reunión anual internacional más importante que sobre cáncer de mama (CM) acontece es la San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), que este año se celebró del 10 al 14 de diciembre en San Antonio, Texas. En ella se presentaron los resultados de multitud de ensayos y trabajos que abordan el CM desde diversos ángulos. A continuación se resume, agrupado por epígrafes, lo más destacado.

## Epidemiología, prevención y aspectos psicosociales

La ponencia plenaria<sup>1</sup> del congreso fue sobre el screening de CM, poniendo el foco de nuevo en la cuestión de si la detección precoz realmente salva vidas o produce sobrediagnóstico, falsas alarmas y complicaciones relacionadas con un tratamiento innecesario. El Dr. Gilbert Welch (Dartmouth Institute for Health Policy, EE. UU.), que ha estudiado este tema durante más de 20 años, apuntó que ante la imposibilidad actual de cuantificar correctamente tanto el beneficio como los daños del screening mamográfico, este debería ser considerado una opción y no un imperativo de salud pública. Nueve ensayos aleatorizados han buscado estimar la disminución en la mortalidad asociada con el screening mamográfico y globalmente se estima que es de un 20%. Sin embargo, el Dr. Welch señaló que estos ensayos son de hace 20-30 años y que los tratamientos actuales de quimioterapia y hormonoterapia adyuvante son mucho mejores y tienen un papel indiscutible en el incremento de la supervivencia por CM. De esta forma, a más eficacia de los tratamientos, los beneficios de la detección precoz disminuyen, manteniéndose intactos los daños asociados. Al igual que es difícil cuantificar el beneficio del screening también es complicado estimar sus riesgos asociados. Aunque los falsos positivos son realmente fáciles de medir, no lo es el distrés psicológico que producen. El sobrediagnóstico es otro de los factores de difícil cuantificación, y hace referencia a la pregunta de cuántos cánceres de mama detectados por screening mamográfico, si se hubiesen mantenido ocultos y no tratados, nunca habrían llegado a ser clínicamente relevantes. El Dr. Welch concluyó que hasta que sea más fácil determinar adecuadamente el balance entre beneficio y riesgo, la adherencia al screening mamográfico debería dejar de considerarse un parámetro de calidad y se debe trasladar al plano personal la decisión de participar en un programa de detección precoz.

El Dr. Jack Cuzick presentó los datos del estudio IBIS-II<sup>2</sup>, cuyos resultados afianzan el papel de los inhibidores de la aromatasas (IA) en la prevención del CM en mujeres sanas de alto riesgo por historia familiar, carcinoma

lobulillar o ductal in situ, atipia o hiperplasia lobulillar. Con una mediana de seguimiento de 5 años, muestra que el riesgo de desarrollar CM se reduce un 53% en el grupo de mujeres que tomaron anastrozol respecto al grupo control que tomó placebo. Los datos están en consonancia con los del estudio Excell<sup>3</sup>, donde el exemestano mostró una reducción del CM del 65% respecto a placebo. Parece indudable que la profilaxis primaria en mujeres de alto riesgo de CM es beneficiosa y queda por contestar qué agente es mejor (tamoxifeno o IA). La adherencia a la recomendación de profilaxis primaria es muy baja, en parte por la baja percepción de riesgo, y por temor a los efectos secundarios. El anastrozol y otros IA producen artralgiás, síntomas vasomotores y sequedad vaginal, que en el estudio IBIS-II fueron reportados en un 63,9% de las pacientes que recibieron anastrozol, y sorprendentemente en un 57,8% de las pacientes en el grupo placebo. Por tanto, estos síntomas son muy frecuentes en mujeres posmenopáusicas y se puede correr el riesgo de atribuirlos erróneamente a los IA. En este sentido, la Dra. Norah Henry presentó un estudio<sup>4</sup> diseñado para contestar a la pregunta de si la prevalencia de síntomas al diagnóstico influye en el riesgo de discontinuación de la terapia con IA. Más de 500 mujeres posmenopáusicas con CM en estadios iniciales fueron aleatorizadas a recibir exemestano o letrozol. Diversos síntomas como dolor articular, trastornos del ánimo, astenia y alteraciones del sueño fueron medidas de forma basal y regularmente durante el primer año de estudio. A los 12 meses, un 30% de las pacientes discontinuó la terapia, siendo la probabilidad de hacerlo mayor en las pacientes con 3 o más síntomas al diagnóstico. Este estudio concluye con la importancia de tratar, en los pacientes de alto riesgo, los síntomas desde el inicio del tratamiento, para que no influyan en el abandono de la terapia, y plantea posibles intervenciones como son seleccionar un tratamiento alternativo (tamoxifeno) y tratamiento de los problemas osteoarticulares con pérdida de peso y ejercicio. Un ejemplo del valor preventivo del ejercicio fue evaluado en el estudio HOPE<sup>5</sup>, en el que mujeres que recibían IA fueron aleatorizadas a recibir una intervención de ejercicio en sesiones supervisadas, 2 veces a la semana, de unas 2,5 h de duración, consistente en ejercicios de fuerza y aeróbicos de intensidad moderada, o únicamente recomendaciones generales de salud. A los 12 meses, las mujeres que se ejercitaban tenían una mejora sustancial en las puntuaciones de dolor y calidad de vida, y una mayor adherencia al tratamiento. Otro interesante estudio<sup>6</sup> de carácter socioeconómico fue el comunicado por la Dra. Hershman, de la Universidad de Columbia, que presentó datos sobre el impacto del copago de la hormonoterapia adyuvante en la adherencia al tratamiento. Usando como metodología el acceso a una base de datos de prescripción farmacéutica, analizó la prescripción y dispensación de hormonoterapia adyuvante en más de

130.000 mujeres mayores de 50 años. Según los investigadores, la media de copago varía según contexto, y es de 7,74\$ para tamoxifeno; 9,04\$ para un genérico de IA; y 33,30\$ para una marca de IA. En un análisis multivariante, los factores de riesgo asociados con una mayor probabilidad de abandono de la terapia hormonal fueron el uso de un IA de marca, y un copago superior a 10\$ mensuales. Por último, comentar que se presentaron los datos de un metaanálisis<sup>7</sup>, de 19 estudios con cerca de 100.000 casos, que evalúa el riesgo de CM entre mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad y que concluye que no existe aumento de riesgo de CM en las mujeres que se someten a tratamientos de infertilidad. El trabajo señala que en el subgrupo de mujeres sometidas a tratamientos de fertilidad no-FIV (tratamientos más antiguos que se basaban en clomifeno) la incidencia de CM sí que podría estar aumentada.

### Tratamiento locorregional

En el contexto del tratamiento locorregional, se presentó el estudio PRIME II<sup>8</sup> que evalúa el impacto de la omisión de la radioterapia (RT) adyuvante tras cirugía conservadora en población anciana de bajo riesgo y cuyos resultados pueden impactar en la práctica clínica diaria. Se trata de un estudio fase III con 1.300 pacientes mayores de 65 años (edad media 70 años) con tumores no superiores a 3 cm, N0, RE+, márgenes libres, y que iban a recibir hormonoterapia adyuvante. Se permitía la inclusión de tumores G3 o con invasión linfovascular, pero no con ambas características a la vez. El objetivo principal del estudio fueron las recaídas locales y como objetivo secundario la supervivencia global (SG). Con una mediana de seguimiento de 5 años, el estudio muestra que las tasas de recaídas locales son superiores de forma significativa en el grupo en que se omitió la RT, concretamente 4,1 vs. 1,3%. Sin embargo, este peor control de enfermedad local no tiene impacto en la SG (93,8% sin RT y 94,2% con RT), ocurriendo la mayor parte de las muertes (75%) por causas ajenas al CM. Se presentó también un análisis no planificado de la tasa de recaídas locales en función de la cantidad de receptor estrogénico (RE), observándose que para una elevada expresión de RE las tasas de recaídas locales son aún más bajas en ambos grupos (3,2% sin RT vs. 0,8% con RT). Estos resultados son concordantes con los del CALGB 9343<sup>9</sup>, publicado en el año 2004, en el que se aleatorizaron a mujeres mayores de 70 años con tumores T1, RE-positivo, a RT vs. no RT. Las tasas de recaída local a 5 años fueron superiores en el grupo de no-RT 4 vs. 1% en el de RT, sin impacto en la SG. Sin embargo, la publicación de los resultados de este estudio no consiguió impactar en la práctica clínica diaria, estimándose que tan solo se redujo el empleo de RT un 3%<sup>10</sup>.

### Tratamiento sistémico

El trabajo más relevante en el contexto del tratamiento sistémico adyuvante fue la comunicación de los resultados del estudio BETH<sup>11</sup>, que evalúa el valor de la adición del bevacizumab durante un año a un esquema estándar de adyuvancia de quimioterapia y el trastuzumab, en pacientes con CM HER2-positivo. Con una mediana de seguimiento de 38 meses, no se observa ningún beneficio en la SG (96 vs. 98%) ni en supervivencia libre de recaída (92% en ambos

brazos). El análisis de subgrupo tampoco identificó potenciales candidatos. Estos resultados, junto con los del estudio BEATRICE<sup>12</sup> (bevacizumab adyuvante en CM HER2-negativo) descartan definitivamente la utilidad del bevacizumab en CM precoz. Un tema de controversia en CM HER2-positivo es el tratamiento de los tumores menores de 1 cm, N0. Estudios retrospectivos indican que estos tumores son de alto riesgo y que probablemente se beneficien del trastuzumab, desconociéndose el esquema óptimo. En este sentido se presentaron los datos de un estudio<sup>13</sup> fase II, no aleatorizado, en el que se testa la eficacia de un esquema corto de quimioterapia adyuvante basado en 12 ciclos de paclitaxel semanal + trastuzumab durante un año. El diseño del estudio contemplaba que si se detectaba una tasa de recidivas a 3 años superior al 9,2%, se consideraría el esquema subóptimo. Se incluyeron 400 pacientes sin afectación ganglionar y tumores < 3 cm (el 50% < 1 cm), y un 67% RE-positivos. Con un seguimiento de 3 años, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) es del 98% para tumores > 1 cm y del 99% para tumores < 1 cm. Por tanto, este estudio, aunque no responde a la pregunta de qué tumores HER2 son de bajo riesgo y por tanto no necesitan ningún tratamiento, sí que muestra que una quimioterapia adyuvante corta basada en paclitaxel es eficaz para este subgrupo de pacientes.

En CM HER2-negativo, el grupo italiano presentó los resultados de un estudio fase II (GIM-2)<sup>14</sup> en mujeres con afectación ganglionar que exploraba el papel del 5-fluorouracilo en el esquema epirubicina-ciclofosfamida seguido de paclitaxel x4 frente a EC x4 seguido de paclitaxel x4, y a su vez si existían diferencias con los mismos esquemas pero a dosis densas (cada 2, con pegfilgastrim profiláctico, o cada 3 semanas). Se aleatorizaron 2.900 pacientes, y no se encontraron diferencias al añadir fluorouracilo al esquema EC, pero sí que se observó que administrar el tratamiento en dosis densas mejora de manera significativa la SLE con una hazard ratio (HR) de 0,78 (p=0,007), y la SG (HR de 0,68;p=0,002). Las dosis densas se asociaron con dolor articular, por el uso de pegfilgastrim, y anemia, mientras que las dosis estándar lo hicieron con neutropenia. También se presentó el estudio NATAN<sup>15</sup>, por parte del grupo alemán, que es un estudio fase III que evalúa el papel de la adición de ácido zoledrónico durante 5 años al tratamiento estándar adyuvante de pacientes con CM y enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante. El 70% de las pacientes incluidas tenían CM luminal. El estudio no mostró ningún beneficio en SLE ni SG, aunque sí que se observa una tendencia de beneficio a favor de ácido zoledrónico en las mujeres posmenopáusicas, definidas como aquellas mayores de 55 años. En este mismo sentido apuntan los resultados presentados del metaanálisis<sup>16</sup> de bisfosfonatos en adyuvancia en el que se recogen datos de 22 ensayos, con 17.791 pacientes, tratadas con o sin bisfosfonato (clodronato o moléculas aminadas) y que muestra una reducción de las metástasis en hueso y un aumento de la SG (por cáncer u otras causas), exclusivamente en el grupo de mujeres posmenopáusicas, siendo el efecto independiente del RE, de la masa ósea, del uso de quimioterapia y de cuál sea el bisfosfonato empleado.

### Tratamiento neoadyuvante

La Dra. Martine Piccart presentó la correlación de la respuesta completa patológica (RCp) y el pronóstico a largo

plazo según los datos del ensayo NeoALLTO<sup>17</sup>. A modo de recordatorio, NeoALLTO, con un tamaño muestral de 455 mujeres, compara administrar quimioterapia con trastuzumab, lapatinib o la combinación de ambos. Su objetivo principal es la tasa de RCp, no teniendo poder estadístico para demostrar beneficio en la supervivencia. El estudio demostró un incremento significativo en RCp para el brazo de doble bloqueo. A 3 años, existe un 62% de reducción de riesgo de sufrir un evento, ya sea recidiva de enfermedad o segundo tumor primario, entre las 137 mujeres que alcanzaron RCp (HR: 0,38;  $p=0,0003$ ). De esta manera NeoALLTO extiende la evidencia de que la RCp es un buen subrogado de eficacia en CM HER2-positivo y refrenda la decisión de la FDA de otorgar la aprobación acelerada a pertuzumab para su uso en neoadyuvancia en función de los incrementos en RCp que este fármaco demostró en los estudios NeoSphere<sup>18</sup> y TRYPHAENA<sup>19</sup>. Sin embargo, la autora del estudio comentó que es prudente esperar a los resultados finales del estudio aLLTO (mismo esquema pero en adyuvancia y que se esperan para ASCO 2014) para solicitar la aprobación del doble bloqueo trastuzumab + lapatinib. En la enfermedad HER2-positivo también se presentaron los datos de un fase II<sup>20</sup> de 3 brazos que testaba la adición de trastuzumab (H), lapatinib (L) o ambos (HL) a un esquema sin antraciclinas de taxotere + carboplatino (TCH). Con 137 pacientes incluidos, y como objetivo primario la tasa de RCp, los resultados muestran una RCp para TCH del 47%, TCL: 25% y TCLH: 51%, y solo existen diferencias significativas con la rama TCL. Con respecto a la toxicidad, un 20% de los pacientes abandonaron el tratamiento por diarrea grado 3,4 del 28% para la rama TCLH.

En el ámbito del CM triple negativo se presentaron los datos del estudio CALGB 40603<sup>21</sup>, que viene a concluir que el carboplatino podría ser útil en esta población y que el bevacizumab añade un incremento marginal a costa de una mayor toxicidad. El estudio CALGB 40603 es un fase 2 aleatorizado, con un diseño 2x2, en el que todas las pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanal x 12 semanas, más uno de los siguientes 3 tratamientos: bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas durante 9 ciclos; carboplatino cada 3 semanas durante 4 ciclos; o carboplatino más bevacizumab. Además todos los pacientes recibieron posteriormente 4 ciclos de dosis densas de adriamicina y ciclofosfamida. Con un total de 427 pacientes incluidos, el estudio muestra que las tasas de RCp, en mama y axila, son inferiores en los pacientes que no recibieron carboplatino respecto a aquellos que sí lo recibieron (41 vs. 54%;  $p=0,0029$ ), la tasa de RCp también son inferiores en los pacientes que no recibieron bevacizumab respecto a los que sí lo recibieron (44 vs. 52%;  $p=0,057$ ); no se encontró evidencia de sinergia en la combinación de carboplatino y bevacizumab. Sin embargo, el bevacizumab se asoció con incremento significativo de toxicidades grado 3 como hipertensión, fiebre neutropénica (especialmente con carboplatino), infecciones en ausencia de neutropenia, tromboembolismo y complicaciones quirúrgicas. El beneficio del carboplatino en neoadyuvancia para la población triple negativo también se observó en el estudio GeparSixto, presentado en ASCO 2013 y en el que se evaluó el beneficio de añadir o no carboplatino a un régimen de 18 semanas de paclitaxel y doxorubicina liposomal pegilada semanal. Aunque el esquema de tratamiento resultó muy tóxico, un 38% de pacientes no lo finalizó debido a efectos adversos,

se observó un incremento de la tasa de RCp de un 38% en el grupo control frente a un 59% en el brazo de carboplatino ( $p<0,05$ ). Aunque desconocemos si estos incrementos en RCp se traducen también en beneficios en supervivencia a largo plazo, el uso de carboplatino neoadyuvante en CM triple negativo ha de ser una opción a tener en cuenta en pacientes jóvenes sin comorbilidades.

## Enfermedad metastásica

Destacan 2 presentaciones que cuestionan el valor de la cirugía del tumor primario en pacientes con CM que comienzan con metástasis. Hasta el momento numerosos estudios retrospectivos<sup>22</sup> apuntan a que operar el tumor primario, de una paciente que comienza con CM metastásico, podría aportar una ventaja en SG a la paciente, sin poder descartar que esto no fuese debido a un sesgo de selección. Actualmente hay en marcha 5 estudios prospectivos dirigidos a contestar esta pregunta. En esta edición del SABCS se presentaron 2 de ellos. Un estudio indio<sup>23</sup> que aleatorizó a 350 pacientes con CM metastásico, y que habían respondido a un régimen previo de 6 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas, a recibir tratamiento local o no. El tratamiento local era un tratamiento estándar (cirugía conservadora + vaciamiento axilar + RT o mastectomía radical y RT a criterio del investigador). Se estratificó según lugar de metástasis, número de metástasis y RE; el objetivo principal fue la SG. El estudio mostró equivalencia en SG con una mediana de 18 meses en el grupo de no tratamiento local y de 20,5 meses en el de tratamiento local ( $p=0,6$ ). No se identificó ningún factor pronóstico en el análisis multivariante. Como hecho relevante, que está en consonancia con estudios en modelos animales<sup>24</sup>, se observó que las pacientes sometidas a cirugía sufrían una rápida progresión de la enfermedad metastásica que se reflejó en una peor supervivencia libre de progresión (SLP). Un aspecto negativo de este estudio es el hecho de que un 16% de las pacientes eran HER2-positivo y ninguna recibió terapia anti-HER2, con lo cual el beneficio de la cirugía en este subgrupo es incierto. La siguiente comunicación presentada fue un estudio turco<sup>25</sup> que abordó también la pregunta del papel de la cirugía en enfermedad avanzada de una forma ligeramente diferente y con un diseño estadístico muy criticado por los asistentes. Se aleatorizaron 293 pacientes con CM metastásico de inicio a tratamiento local estándar vs. no tratamiento local. A continuación todas las pacientes recibían quimioterapia. El estudio no mostraba diferencias en SG, identificando, en un análisis de subgrupos no planificado, a las pacientes con enfermedad ósea única como posibles beneficiarias de la cirugía del primario. Sin embargo, esto es cuestionable pues no se aportan datos de la confirmación histológica de estas metástasis únicas. En conclusión, y de acuerdo con la Dra. Khan, que discutió estos trabajos, podemos afirmar que a fecha de hoy, en pacientes con CM avanzado, no es recomendable operar el tumor primario asintomático y que es prudente esperar a la finalización de los estudios que están en marcha para contestar definitivamente a esta pregunta.

En cuanto al tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada cabe destacar la presentación de 3 estudios. Un estudio fase III<sup>26</sup> con un antiangiogénico, el ramucirumab, en primera línea de enfermedad avanzada. El estudio incluyó a

1.144 pacientes aleatorizadas a docetaxel ± ramucirumab. En el análisis llevado a cabo por el investigador no se demuestra ningún beneficio para SLP (9,5 meses vs. 8,2 meses;  $p=0,07$ ) ni en SG (27,3 meses vs. 27,2 meses). Se comunicaron también los resultados de un estudio fase II<sup>27</sup> aleatorizado en primera línea de enfermedad avanzada en el que se evalúa la adición de dasatinib a letrozol. El estudio incluyó a 120 pacientes posmenopáusicas y muestra un incremento muy notable de la SLP a favor de la rama con dasatinib (20,1 meses vs. 9,9 meses; HR: 0,69) pero sin diferencias en cuanto a la tasa de beneficio clínico (71 vs. 66%) que fue el objetivo principal del estudio. Este estudio es generador de hipótesis y sugiere que el dasatinib podría ser útil para demorar la adquisición de hormonorresistencia pero no para su reversión, esto último a tenor de 2 estudios negativos de dasatinib en pacientes con progresión a inhibidores de aromatasas<sup>28,29</sup>. Por último, comentar los resultados del estudio SWOG S500<sup>30</sup>, que explora el beneficio de cambiar de manera precoz la primera línea de quimioterapia en pacientes que mantienen valores altos de células tumorales circulantes (CTC) al primer seguimiento. Un valor de CTC > 5 es un reconocido factor pronóstico desfavorable en términos de SG. Es un estudio fase III en CM metastásico en el que las pacientes con valores basales de CTC < 5 pasan a una rama de observación, y las que presentan de manera basal > 5 CTC reciben una línea de tratamiento. Si la siguiente determinación de CTC, a las 3 semanas, mantiene el valor alto se aleatorizan a cambiar de línea o a mantenerla. El estudio concluye que no existe ninguna diferencia en SG ni en SLP entre mantener la primera línea o realizar cambio precoz en función del valor de CTC. Por otro lado, se confirma nuevamente que las pacientes con valores elevados de CTC basales o mantenidos tras una línea tienen una peor SG.

## Factores predictivos y pronósticos

En este apartado destacan estudios que vienen a mostrar, al contrario de lo que se pensaba, que algunos CM son inmunogénicos, lo cual abre nuevas y esperanzadoras vías de investigación. Son 3 comunicaciones orales que evalúan la importancia del infiltrado linfocitario tumoral (TIL) como factor pronóstico y predictivo de respuesta a quimioterapia neoadyuvante. En el estudio alemán del GEPARDQUATRO<sup>31</sup>, que investiga la administración de taxotere y trastuzumab en neoadyuvancia, se observa que por cada 10% de incremento en TIL existe un aumento del 16% para la probabilidad de alcanzar RCp, siendo el único factor que se mantiene independiente, junto con el RE, en el análisis multivariante. En el otro estudio<sup>32</sup>, que emplea muestras tumorales del ensayo GEPARDSIXTO, viene a confirmarse este hecho, observándose que, tanto para enfermedad HER2-positivo como triple negativo tratado con carboplatino, los tumores ricos en TIL tienen mayor probabilidad de alcanzar RCp. El último de los estudios<sup>33</sup>, realizado sobre 481 muestras de tumores triple negativos procedentes de 2 estudios de ECOG (E2197 y E1199), se observa, en el análisis multivariante, que cada 10% de incremento de TIL en el estroma se asocia con una reducción del 14% en el riesgo de recidiva o muerte ( $p=0,02$ ), un 18% de reducción en el riesgo de recidiva a distancia ( $p=0,04$ ) y un 19% de reducción en el riesgo de muerte ( $p=0,01$ ). Estos datos sugieren que, en algunos

tipos de CM, el contacto de linfocitos funcionales con antígenos tumorales puede estar desencadenando una respuesta inmune que colabora en la erradicación del tumor primario y de la enfermedad micrometastásica a través de células memoria.

## Biología tumoral

Este año han destacado 2 presentaciones orales sobre las mutaciones en el gen del RE (ESR1) y su implicación en mecanismos de hormonorresistencia. Las mutaciones en el gen de ESR1 se estiman cercanas al 0%, según datos del TCGA mama sobre tumor primario. Sin embargo, la Dra. Jeselsohn<sup>34</sup> presentó datos concluyentes de que en enfermedad avanzada el porcentaje de mutaciones en ESR1 es más elevado, situando su incidencia en un 12-20%. Estas mutaciones se localizan en 2 «hot-spot» (Y537N y K303R), situados en el dominio de unión a ligando del receptor.

Otro interesante estudio<sup>35</sup> realizado en xenoinjertos de tumores de pacientes hormonorresistentes, describe que el ESR1 puede sufrir 3 tipos de alteraciones genómicas, cada una de ellas con implicaciones terapéuticas; 1) Mutaciones en el dominio de unión a ligando, que producen una activación del gen y que parecen responder a altas dosis de fulvestrant u otro tipo de ER-downregulator. 2) Translocaciones, que origina el gen de fusión ESR1/YAP que activa la transcripción independiente de ligando hormonal, originando resistencias a fulvestrant, y por último 3) Amplificación génica de ESR1, que parece conferir sensibilidad a tratamiento con estradiol.

En cuanto a la vía de PI3K, se presentaron 2 estudios, en comunicación oral, que arrojan más luz sobre el abordaje terapéutico del CM con mutaciones en PI3K. La hiperactivación de la vía de PI3K ocurre en un 70% de los CM, con un 30%, aproximadamente, de mutaciones en el PIK3CA. Aunque estos tumores parecen inicialmente ser sensibles a inhibidores de PI3K, casi todos terminan desarrollando resistencia. La Dra. Vora presentó datos<sup>36</sup> de líneas celulares con mutaciones en PIK3CA que eran capaces de crecer en concentraciones crecientes de un inhibidor de PI3K y sobre las que se realizó un screening farmacológico de terapias dirigidas con y en ausencia de inhibidores de PI3K para determinar qué agentes eran sinérgicos. La combinación ganadora fue la de un inhibidor PI3K más el inhibidor de ciclina CDK4/6 LEE-011. Esta combinación mostró también en modelos de ratón una extraordinaria efectividad, induciendo regresión tumoral y retraso en la adquisición de hormonorresistencia. Por último, destacar el trabajo translacional<sup>37</sup> sobre muestras de los estudio neoadyuvantes GeparQuinto y GeparSixto en los que se analizó, en la biopsia inicial, el estado mutacional de PI3KCA (exones 9 y 20) encontrándose un 20,8% de mutaciones en los CM HER2-positivo (independiente del estatus del RE). Lo interesante del estudio es que la tasa de RCp se veía afectada por el estatus mutacional del gen, siendo menos probable obtener RCp en los tumores con mutación (17% mutado vs. 37% en no mutados, con doble bloqueo; y solo un 6,3% de RCp para pacientes mutados HER2+/RE+). Estos datos sugieren la necesidad de bloquear las vías HER2 y PI3K en tumores HER2-positivos.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Autoría

Todos los firmantes han contribuido en el concepto, desarrollo y revisión del artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Welch HG. Screening mammography and overdiagnosis. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Plenary Lecture 01.
2. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Breast cancer prevention using anastrozole in postmenopausal women at high risk. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S3-01.
3. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al., NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;23:2381–91.
4. Henry NL, Kidwell K, Hayes DF, Storniolo AM, Flockhart DA, Stearns V, et al. Associations between baseline patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor (AI) therapy. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S3-02.
5. Irwin ML, Cartmel B, Gross C, Ercolano E, Fiellin M, Capozza S, et al. Randomized trial of exercise vs. usual care on aromatase inhibitor-associated arthralgias in women with breast cancer: The hormones and physical exercise (HOPE) study. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S3-03.
6. Hershman DL, Tsui J, Meyer JW, Glied S, Wright JD, Neugut AI. The change from brand-name to generic aromatase inhibitors and hormone therapy adherence for early stage breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S3-04.
7. Gennari A, Costa M, Paleari L, Puntoni M, Sormani MP, Decensi A, et al. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatments: Systematic review and meta-analysis of population based studies. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S5-08.
8. Kunkler IH, Williams LW, Jack W, Canney P, Prescott RJ, Dixon MJ. The PRIME II trial: Wide local excision and adjuvant hormonal therapy  $\pm$  postoperative whole breast irradiation in women  $\geq 65$  years with early breast cancer managed by breast conservation. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S2-01.
9. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:971–7.
10. Soulos PR, Yu JB, Roberts KB, Raldow AC, Herrin J, Long JB, et al. Assessing the impact of a cooperative group trial on breast cancer care in the medicare population. *J Clin Oncol.* 2012;30:1601–7.
11. Slamon DJ, Swain SM, Buyse M, Martin M, Geyer CE, Im Y-H, et al. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab  $\pm$  bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive or high risk node-negative breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S1-03.
12. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): Primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:933–42.
13. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. A phase II study of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative HER2-positive breast cancer (BC). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S1-04.
14. Cognetti F, Bruzzi P, de Placido S, de Laurentiis M, Boni C, Aitini E, et al. Epirubicin and cyclophosphamide (EC) followed by paclitaxel (T) versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) followed by T, all given every 3 weeks or 2 weeks, in node-positive early breast cancer (BC) patients (pts). Final results of the gruppo Italiano mammella (GIM)-2 randomized phase III study. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S5-06.
15. Von Minckwitz G, Rezai M, Eidtmann H, Tesch H, Huober J, Gerber B, et al. Postneoadjuvant treatment with zoledronate in patients with tumor residuals after anthracyclines-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer – The phase III NATAN study. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S5-05.
16. Coleman R, Gnant M, Paterson A, Powles T, von Minckwitz G, Pritchard K, et al. Effects of bisphosphonate treatment on recurrence and cause-specific mortality in women with early breast cancer: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S4-07.
17. Piccart-Gebhart M, Holmes AP, de Azambuja E, di Cosimo S, Swaby R, Untch M, et al. The association between event-free survival and pathological complete response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab or their combination in HER2-positive breast cancer Survival follow-up analysis of the NeoALTTO study (BIG 1-06). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S1-01.
18. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25–32.
19. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278–84.
20. Hurvitz SA, Miller JM, Dichmann R, Perez AT, Patel R, Zehngbot LM, et al. Final analysis of a phase II 3-arm randomized trial of neoadjuvant trastuzumab or lapatinib or the combination of trastuzumab and lapatinib, followed by six cycles of docetaxel and carboplatin with trastuzumab and/or lapatinib in patients with HER2+ breast cancer (TRIO-US B07). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S1-02.
21. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione C, Tolaney S, et al. Impact of the addition of carboplatin (Cb) and/or bevacizumab (B) to neoadjuvant weekly paclitaxel (P) followed by dose-dense AC on pathologic complete response (pCR) rates in

- triple-negative breast cancer (TNBC): CALGB 40603 (Alliance)). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S5-01.
22. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2187-94.
  23. Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Siddique S, et al. Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: A randomized controlled trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S2-02.
  24. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, Rudock C, Saffer E. Presence of a growth-stimulating factor in serum following primary tumor removal in mice. *Cancer Res*. 1989;49:1996-2001.
  25. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S2-03.
  26. Mackey JR, Ramos-Vazquez M, Lipatov O, McCarthy N, Kraznozhon D, Semiglazov V, et al. Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S5-04.
  27. Paul D, Vukelja SJ, Holmes FA, Blum J, McIntyre KJ, Kumar AR, et al. Letrozole plus dasatinib improves progression-free survival (PFS) in hormone receptor-positive HER2-negative postmenopausal metastatic breast cancer (MBC) patients receiving first-line aromatase inhibitor (AI) therapy. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S3-07.
  28. Llombart A, Ravaioli A, Strauss L, Sy O, Abrahao F, Geese WJ, et al. Randomized phase II study of dasatinib vs placebo in addition to exemestane in advanced ER/PR-positive breast cancer [BMS CA180-261 Study]. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2012. Abstract PD01-02.
  29. Wright GL, Blum J, Krekow LK, McIntyre KJ, Wilks ST, Rabe AC, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant with or without dasatinib in postmenopausal patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer previously treated with an aromatase inhibitor. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2012. Abstract PD01-01.
  30. Smerage JB, Barlow WE, Hayes DF, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. SWOG S0500 – A randomized phase III trial to test the strategy of changing therapy versus maintaining therapy for metastatic breast cancer patients who have elevated circulating tumor cell (CTC) levels at first follow-up assessment. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S5-07.
  31. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) indicate trastuzumab benefit in early-stage HER2-positive breast cancer (HER2+ BC). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S1-05.
  32. Denkert C, Loibl S, Salat C, Sinn BV, Schem C, Endris V, et al. Increased tumor-associated lymphocytes predict benefit from addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer in the GeparSixto trial (GBG 66). San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S1-06.
  33. Adams S, Gray R, Demaria S, Goldstein LJ, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S1-07.
  34. Jeselsohn RM, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Cristofanilli M, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor mutations in advanced estrogen receptor positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S3-06.
  35. Shao J, Li S, Crowder RJ, Kitchens RT, Johnson SN, Goncalves R, et al. Patient-derived xenograft study reveals endocrine therapy resistance of ER+ breast cancer caused by distinct ESR1 gene aberrations. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S3-05.
  36. Vora SR, Kim N, Costa C, Lockerman EL, Li X, Chen Y, et al. Overcoming resistance to PI3K inhibitors in PIK3CA mutant breast cancer using CDK4/6 inhibition: Results from a combinatorial drug screen. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S4-04.
  37. Loibl S, Denkert C, Schneeweis A, Paepke S, Lehmann A, Rezai M, et al. PIK3CA mutation predicts resistance to anti-HER2/chemotherapy in primary HER2-positive/hormone-receptor-positive breast cancer – Prospective analysis of 737 participants of the GeparSixto and GeparQuinto studies. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2013. Abstract S4-06.