



Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ARTÍCULO DOCENTE

38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Resumen de las aportaciones más relevantes



CrossMark

Francisco Ayala de la Peña*, Pilar de la Morena Barrio,
Ana Fernández Sánchez y Alejandra Ivars Rubio

Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

Recibido el 29 de enero de 2016; aceptado el 9 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 14 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

San Antonio Breast
Cancer Symposium;
2015;
Cáncer de mama

Resumen Se resumen en este trabajo las comunicaciones más relevantes y con mayor impacto clínico presentadas en el Simposio Internacional de Cáncer de Mama, celebrado en San Antonio en diciembre de 2015. Desde el punto de vista translacional, las principales aportaciones han sido las referidas a la dinámica clonal y a la heterogeneidad tumoral, así como a la posibilidad de estudiar mutaciones emergentes relacionadas con resistencia mediante biopsia líquida y técnicas de secuenciación masiva, como demuestran los datos de los ensayos BELLE-2 y BOLERO-2. Desde el punto de vista clínico, los resultados finales del estudio BCIRG-006 y los intermedios del estudio ExteNET en cáncer de mama HER2 modifican el panorama de la adyuvancia en este grupo de pacientes. Los resultados del estudio ABCSG-18 con denosumab adyuvante en enfermedad luminal apoyan los resultados previos con bifosfonatos. En enfermedad triple negativa, se han aportado datos interesantes acerca de la utilización de carboplatino y nab-paclitaxel en esquemas neoadyuvantes. El estudio CREATE-X con capecitabina adyuvante plantea la posibilidad de mejorar el pronóstico de las pacientes que no alcanzan respuesta completa tras neoadyuvancia, especialmente en el grupo triple negativo. La posibilidad de reducir la intensidad del tratamiento en algunos subgrupos de pacientes, las controversias sobre la irradiación nodal y el manejo quirúrgico de la axila, y los datos iniciales sobre inmunoterapia completan este resumen.

© 2016 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

San Antonio Breast
Cancer Symposium;
2015;
Breast cancer

38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Summary of key contributions

Abstract We summarise the most interesting and clinically relevant works presented at the 38th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (December 2015). In the field of translational research, the main contributions were made in clonal dynamics and tumour heterogeneity, as well as in the possibility of studying emerging resistance mutations with liquid biopsy and next-generation sequencing, as shown by data from the BELLE-2 and BOLERO-2 trials. From the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frayala@um.es (F. Ayala de la Peña).

clinical point of view, the final analysis of BCIRG-006 trial and the intermediate analysis of the ExteNET trial will probably change the adjuvant treatment of HER2 breast cancer patients. The results of the ABCSG-18 trial with adjuvant denosumab in luminal breast cancer are consistent with previous data from trials of adjuvant bisphosphonate therapy. In triple-negative breast cancer, interesting data were reported supporting the addition of carboplatin and nab-paclitaxel to neoadjuvant chemotherapy regimens. The CREATE-X trial is the first study showing a survival benefit (larger in triple negative disease) of adjuvant chemotherapy with capecitabine in those patients without pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. Finally, other problems addressed during the meeting were treatment de-escalation in some patient subgroups, the controversies surrounding and integration of nodal irradiation and axillary surgery, and early clinical results with immune therapy.

© 2016 SEPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El Simposio Anual de Cáncer de Mama de San Antonio (TX, Estados Unidos), cuya última edición se ha celebrado entre el 8 y el 12 de diciembre de 2015, recoge gran parte de las contribuciones más importantes de la investigación básica, translacional y clínica en cáncer de mama a lo largo del último año. En este artículo se resumen las comunicaciones más importantes del congreso en las distintas áreas. Para un análisis más detallado, la mayoría del material de la reunión está disponible en acceso abierto (www.sabcs.org/Resources).

Investigación básica y translacional. Factores predictivos

La *evolución clonal* y la *heterogeneidad tumoral*, así como su modificación por la presión selectiva del tratamiento, han sido los grandes temas translacionales de la reunión. Destacó la exposición realizada por el Dr. Aparicio sobre la relación entre los subtipos de cáncer de mama y la dinámica clonal, en la que además de exponer los resultados más relevantes de la iniciativa METABRIC, analizó los nuevos abordajes (secuenciación completa y transcriptoma de célula única, *xenografts* derivados del paciente) para determinar la complejidad clonal del tumor¹. Por su parte, el Dr. Bentires-Alj (AACR2-01) revisó las contribuciones previas de su grupo sobre la importancia de la célula de origen del tumor y los mecanismos ligados al microambiente tumoral como fuentes de heterogeneidad y de resistencia al tratamiento dirigido. El desarrollo de la *biopsia líquida* fue también tratado en múltiples sesiones del simposio. El Dr. Diehn revisó los posibles usos de las determinaciones de ctADN (ADN tumoral circulante) para la detección de mutaciones, la monitorización de la respuesta, la identificación de resistencias, el seguimiento de la enfermedad mínima residual y la detección precoz del cáncer de mama². En una excelente presentación, el Dr. André revisó también la utilización de los métodos genómicos para la personalización de la terapia en pacientes con cáncer de mama metastásico; destacó como conclusiones de la conferencia de consenso MAP que el ctADN tiene suficiente validez analítica para detectar mutaciones en *hot spots* y que no está demostrada la utilidad clínica de los paneles grandes de

genes, aunque pueden ser válidos para enriquecer estudios fase I/II. Además, resaltó los resultados disponibles sobre la identificación de predictores genómicos de respuesta a inmunoterapia y la utilidad potencial de los estudios de activación de vías concretas como CDK4 o mTOR³. La utilización de las técnicas de secuenciación masiva o *next generation sequencing* para la personalización del tratamiento fue también el tema de la presentación del Dr. Mendelsohn (MS2-1), que revisó los resultados y las limitaciones de este abordaje en la serie del MDACC.

En el área de la *resistencia al tratamiento hormonal*, las estrategias dirigidas a los correguladores del receptor de estrógeno fueron el tema de la revisión presentada por el Dr. Brown (SK01-01). El Dr. Formisano presentó también un estudio que mostraba el papel de FGFR1 en la resistencia hormonal, que apoyaría la utilización de antagonistas de FGFR como el lucitanib en tumores con amplificación de FGFR1⁴. En este sentido, es relevante un póster español presentado por la Dra. Zamora que demuestra una alta concordancia del estatus de FGFR1 y 2 entre el tumor primario y las metástasis⁵. La emergencia de mutaciones del receptor de ESR1 en las recaídas tras inhibidores de aromatasa fue analizada por el Dr. Gellert (S6-02), que correlacionó los hallazgos clínicos, obtenidos de muestras apareadas de biopsias del tumor primario, y la recaída con los resultados experimentales *in vitro*⁶. Otro estudio interesante, presentado por el Dr. Thompson, abordó el análisis de los transcritos de fusión en 711 tumores del TCGA: un mayor número de transcritos de fusión en tumores luminales A se asocia con una mayor frecuencia de alteraciones en el número de copias y con perfiles de expresión genética relacionados con el aumento de la proliferación y la disminución de la respuesta estrogénica. El enriquecimiento en transcritos de fusión es también mayor en tumores luminales A recurrentes⁷. Con relación a los genes de fusión, un póster discutido presentado por el Dr. Veeraraghavan analizó los mecanismos por los que la fusión recurrente ESR1-CCDC170, presente en el 6-8% de tumores luminales B, puede contribuir a la resistencia endocrina y su potencial valor como diana terapéutica⁸. Por último, la Dra. Jansen mostró datos experimentales *in vitro* e *in vivo* sobre PDK1 como mediador de resistencia a inhibidores de CDK4/6 por un mecanismo independiente de AKT, y demostró también que la inhibición de PDK1 sensibiliza las células MCF-7 al tratamiento con inhibidores de CDK4/6⁹.

Los *perfiles de expresión genética predictivos* del beneficio de la quimioterapia adyuvante en tumores luminales HER2 negativos fueron revisados por el Dr. Hayes; ante la pregunta de si la identificación del subtipo luminal A o de una puntuación de bajo riesgo son suficientes para decidir no administrar quimioterapia en presencia de afectación axilar, como parece proponer el estudio SWOG 8814¹⁰, su conclusión fue que, de acuerdo con el metaanálisis de Oxford¹¹, y mientras no estén disponibles los resultados del estudio RxPonder, no hay evidencia suficiente para evitar la quimioterapia en ese grupo de pacientes¹². Por su parte, el Dr. Dowsett presentó en una comunicación oral los resultados de la validación de EndoPredict (Epclin) y su comparación con Oncotype DX, realizada dentro del estudio TransATAC, que incluyó a 928 pacientes con tumores RE+/HER2-, en su mayoría pN0 (73,3%) y pT1 (66,7%), sin quimioterapia adyuvante. Cuando se clasifica a las pacientes por terciles, Epclin parece ser superior al Recurrence Score (RS; Oncotype DX), al identificar a una población con tumores T1 de muy bajo riesgo (0,5% de recaídas a 10 años)¹³.

La *infiltración linfocitaria* parece consolidarse como factor predictivo y pronóstico, aunque no está clara todavía su implantación clínica. Además de múltiples comunicaciones en forma de póster que mostraban el valor de los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL) en diferentes contextos, la Dra. Loi presentó de forma oral un análisis combinado de 5 estudios (n=991) en cáncer de mama triple negativo tratado con antraciclinas adyuvantes, que muestra la asociación entre mayores valores de TIL estromales y mayor supervivencia libre de carcinoma infiltrante y de recaída a distancia, así como mayor supervivencia global (SG)¹⁴. Otro trabajo, presentado por el Dr. Desmedt, señala el valor pronóstico negativo de los TIL en los carcinomas lobulillares¹⁵.

Tratamiento locorregional. Prevención

Con respecto a la *cirugía del cáncer de mama*, un estudio con una cohorte poblacional de 11.900 pacientes tratadas mediante cirugía conservadora de mama confirma que no hay mejoría del control local con márgenes negativos mayores de 1 mm, mientras que la presencia de enfermedad residual en la reescisión se asocia a un mayor riesgo de recaída ipsilateral¹⁶. Otro estudio relevante, que contrasta con el número creciente de mastectomías, es el comunicado por la Dra. van Maaren, que muestra mayor supervivencia en el grupo de mujeres tratadas con cirugía conservadora en un registro poblacional holandés¹⁷.

La toma de decisiones en *radioterapia* adyuvante fue el motivo de una sesión plenaria en la que el Dr. Harris hizo hincapié en el hipofraccionamiento y en la posibilidad de evitar la irradiación mamaria en casos de bajo riesgo¹⁸. Varias sesiones educativas y monográficas abordaron la integración del tratamiento quirúrgico de la axila y la radioterapia, un tema controvertido tras los resultados parcialmente conflictivos de los últimos 2 años en cuanto a la irradiación ganglionar. Por último, la Dra. Taylor presentó un estudio sobre el papel de la radioterapia adyuvante como factor de riesgo de cáncer de pulmón, que es muy relevante en mujeres fumadoras (13,8 vs. 9,4% con o sin radioterapia) y no contribuye al riesgo en no fumadoras (0,8 vs. 0,5%)¹⁹.

Dos presentaciones actualizaron los datos de los 2 grandes estudios con inhibidores de aromatasa para la *profilaxis hormonal en el carcinoma ductal in situ*. El estudio NSABP-B35, que compara anastrozol con tamoxifeno como profilaxis, y que muestra un 27% de reducción en las recaídas (infiltrantes o *in situ*), fue actualizado con los datos de calidad de vida, que no demuestran diferencias, pero sí perfiles diferentes de toxicidad²⁰. Por el contrario, el Dr. Cuzick mostró los resultados del ensayo IBIS-II, con los mismos brazos, que no muestran diferencias significativas entre ambos tratamientos, aunque la combinación de ambos estudios sí es compatible con un mayor beneficio de anastrozol (HR = 0,79; IC 95%: 0,64-0,97)²¹.

Cáncer de mama hereditario y reparación de ADN

Varias sesiones y múltiples comunicaciones abordaron el cáncer de mama hereditario. El Dr. Robson presentó una revisión interesante sobre el manejo de las alteraciones genéticas distintas a BRCA²². El uso de paneles de múltiples genes fue motivo de una sesión de pósteres discutidos, entre los que destacan los referidos al estudio en pacientes con cáncer de mama bilateral (13,3% con variantes patogénicas identificadas)²³ y en varones (12%, con CHEK2 como segunda causa tras BRCA)²⁴. El Dr. Powell presentó también un trabajo sobre la posibilidad de identificar alteraciones de la recombinación homóloga en tumores esporádicos mediante secuenciación dirigida a alteraciones en RAD51²⁵.

Cáncer de mama luminal

El *tratamiento adyuvante del cáncer de mama luminal* ha sido objeto de varias presentaciones dirigidas a demostrar los beneficios limitados del tratamiento con quimioterapia en este grupo, dentro de la idea general, muy presente en el congreso, de limitar la agresividad del tratamiento en grupos que no la requieren. El Dr. Nielsen presentó un análisis del estudio danés DBCG77B²⁶, que aleatorizaba pacientes premenopáusicas con cáncer de mama de alto riesgo (definido como T mayor de 5 cm o afectación axilar) a una de 4 ramas (CMF, ciclofosfamida oral, levamisol u observación); no se administraba hormonoterapia adyuvante. El estudio, que incluyó a 1.146 pacientes, demostró mejoría con ciclofosfamida o con CMF de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG. Se presentó un análisis preespecificado del beneficio del tratamiento de acuerdo con los subtipos intrínsecos definidos mediante inmunohistoquímica realizada en TMA (n=633). En el grupo de pacientes con subtipo luminal A no se demostró un beneficio de la quimioterapia adyuvante (HR: 1,07), a diferencia del grupo no luminal A (HR: 0,50). Con las limitaciones de diseño descritas, y teniendo en cuenta que no se utilizaron antraciclinas ni taxanos, los autores concluyen que no hay beneficio de la quimioterapia adyuvante en las mujeres con cáncer de mama luminal A.

En cuanto a la hormonoterapia adyuvante, probablemente el estudio más relevante sea el ensayo FACE, un fase III que comparaba directamente letrozol con anastrozol adyuvante durante 5 años en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos (HER2 amplificado o no) y afectación axilar. Con

más de 4.000 pacientes incluidas (un 60% de ellas tratadas también con quimioterapia adyuvante), el análisis final no muestra diferencias significativas entre los 2 grupos en el objetivo primario (SLE) ni en SG, ni tampoco en la toxicidad²⁷.

Uno de los trabajos más destacables en tumores luminales es el análisis del impacto del tratamiento adyuvante con denosumab en el objetivo secundario de SLE en el estudio ABCSG-18²⁸. Los autores muestran que el tratamiento con denosumab (60 mg/6 meses durante 5 años) es capaz, en mujeres posmenopáusicas con tumores con RH positivos tratadas con inhibidor de aromatasa, de mejorar la SLE (HR: 0,816; $p=0,0515$). Dado que el estudio permitió el cruzamiento de pacientes a la rama de denosumab tras demostrarse beneficio en el objetivo primario (tiempo hasta la primera fractura clínica), los autores realizan un análisis en el que censuran el cruzamiento, que muestra resultados significativos (HR: 0,807; $p=0,0424$). La población del estudio ($n=3.425$) está constituida por tumores predominantemente pequeños y sin afectación ganglionar (71%), con receptor de progesterona también positivo (83%) y de los que solo un 25% había recibido quimioterapia adyuvante. Un subanálisis en tumores con tamaño mayor de 2 cm mostró mayor beneficio de denosumab en ese grupo (HR: 0,66; $p=0,017$). No se encontraron diferencias en efectos adversos con respecto a la rama control y tampoco se produjeron casos de fracturas atípicas o de osteonecrosis mandibular. Los autores sostienen que la diferencia en SLE (en torno al 3% en términos absolutos) es relevante y consistente con los datos de tratamiento adyuvante con bifosfonatos del metaanálisis de Oxford^{29,30}. Por ello, plantean la posibilidad de ofrecer tratamiento adyuvante con denosumab a las pacientes posmenopáusicas con enfermedad luminal.

En el contexto del *tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama luminal* en estadios II y III, el Dr. Ma comunicó un estudio fase II con palbociclib y anastrozol durante 6 semanas en tumores HER2- RE+ (Allred 6-8) en el que la variable principal era la detención completa del ciclo celular ($Ki67 < 2,7\%$ en la biopsia del día 15). La adición de palbociclib aumentó en un 60% (86 frente a 26%) la detención del ciclo, sin diferencias relevantes por el estado mutacional de PIK3CA o por el subtipo intrínseco luminal A o B³¹. Estos datos apoyan la evaluación de palbociclib en adyuvancia.

En la *enfermedad luminal metastásica* las aportaciones más destacadas han sido sin duda los estudios translacionales de grandes ensayos que muestran la relevancia de las mutaciones de ESR1 y PIK3CA determinadas en biopsia líquida. El Dr. Baselga presentó los primeros resultados del estudio BELLE-2, un fase III de fulvestrant asociado a buparlisib (un paninhibidor de PI3K) o a placebo en pacientes con enfermedad RH+/HER2- tras progresión a un inhibidor de aromatasa. Buparlisib alcanzó el objetivo primario del estudio (supervivencia libre de progresión o SLP: 6,9 vs. 5,0 meses; HR=0,78; $p<0,001$) en todo el grupo, con una toxicidad relevante (hiperglucemia, rash cutáneo, ansiedad, depresión y elevación de transaminasas). El beneficio en SLP fue significativo únicamente en pacientes con mutaciones de PIK3CA detectadas en ctADN (HR=0,56, $p<0,001$), un grupo que mostró malos resultados con tratamiento solo con fulvestrant³². Los datos de ctADN del estudio BOLERO-2 demuestran también una elevada frecuencia (28,4%) de mutaciones activadoras de ESR1 en una población de

cáncer de mama luminal metastásico tras progresión a inhibidores de aromatasa (frente a solo un 1,3% en el tumor primario). Además, la presencia de mutaciones se asoció a una menor SG (20,6 vs. 32,1 meses en no mutados) y el tipo de mutación se comportó como un factor predictivo del beneficio de everolimus (mayor en pacientes portadores de D538G y ausente en portadores de Y537S)³³.

La inmunoterapia en tumores luminales ha sido poco explorada hasta la fecha. La Dra. Hope presentó los resultados obtenidos en pacientes ($n=25$) con cáncer de mama avanzado RE+/HER2- muy pretratadas incluidas dentro del ensayo KEYNOTE-028 (fase Ib multicohorte), en el que se evalúa pembrolizumab en tumores PD-L1 positivos (positividad en el 1% o más de las células tumorales o cualquier grado de tinción en el estroma). Se obtuvo un 12% de respuestas con una tasa de beneficio clínico del 20% y con toxicidad grado 3-4 en el 16% de las pacientes³⁴.

Cáncer de mama HER2

El *tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2* ha sido una de las áreas en las que las aportaciones del congreso de 2015 parecen más relevantes. Además de los resultados finales del estudio HERA tras un seguimiento de 10 años, que confirman el beneficio mantenido del tratamiento adyuvante con un año de trastuzumab³⁵, se han presentado 2 estudios que probablemente cambiarán la práctica clínica. Por un lado, el Dr. Slamon expuso el análisis final con un seguimiento de 10 años del estudio BCIRG-006, un estudio fase III que compara, en más de 3.000 pacientes HER2+ (con determinación centralizada por FISH) de alto riesgo (afectación ganglionar o N0 de alto riesgo) la quimioterapia adyuvante con 4 ciclos de AC seguida de 4 ciclos de docetaxel (AC-T) frente a la misma combinación con trastuzumab (AC-TH) y frente a 6 ciclos de la combinación docetaxel-carboplatino-trastuzumab (TCH)³⁶. Los resultados del análisis a 5 años, comunicados en 2009, mostraban que, para la SLE, la variable principal del estudio, eran mejores las 2 ramas con trastuzumab, pero ligeramente inferiores el brazo sin antraciclinas (TCH). En este análisis tras 10 años, las ramas con y sin antraciclinas muestran resultados prácticamente iguales (AC-T: 74,6%; TCH: 73,0%) y significativamente superiores a la rama control en ambos casos (HR: 0,72 y HR: 0,77); solo hay 10 eventos más de SLE en la rama de TCH. Lo mismo ocurre para la supervivencia global (85,9 y 83,3%). La superposición es incluso mayor en un análisis restringido a las pacientes con ganglios positivos o con 4 o más ganglios positivos (SLE a 10 años: 62,9 vs. 62,8%). Con respecto a la toxicidad, el tratamiento con TCH fue significativamente menos tóxico (neutropenia, neuropatía, síntomas osteomusculares, leucemias secundarias) y esa diferencia fue especialmente importante en cuanto a cardiotoxicidad, con menos disminución (total y grado 3-4, precoz y mantenida) de la fracción de eyección ventricular izquierda y de los episodios de insuficiencia cardíaca. Aunque el estudio no estaba diseñado para comparar entre sí las ramas con trastuzumab, el análisis, ya maduro, y los datos del balance entre beneficio y toxicidad constituyen un argumento probablemente concluyente para utilizar esquemas adyuvantes sin antraciclinas en las pacientes con tumores HER2+.

Por otro lado, la Dra. Chan comunicó los resultados del análisis a 3 años del estudio ExteNET, un estudio fase III doble ciego de tratamiento adyuvante extendido con neratinib (240 mg/día vía oral) frente a placebo, durante 12 meses, en pacientes con enfermedad HER2 en estadios I a III tras completar el tratamiento adyuvante con trastuzumab ($n=2.840$)³⁷. En este análisis a 3 años se confirman los resultados ya publicados de beneficio en SLE infiltrante (SLEi) ($HR=0,74$ para la SLEi; $p=0,02$)³⁸ y, lo que es más interesante, se demuestra un mayor beneficio para las pacientes con receptores hormonales positivos (SLEi: 92,3 vs. 87,9%; $p=0,003$) que en las que no expresan receptores hormonales (89,5 vs. 88,1%; $p=0,938$). También se han comunicado resultados positivos de la combinación neoadyuvante de trastuzumab y neratinib con paclitaxel semanal en el ensayo NSABP FB-7, con RCp similares a otros estudios con doble bloqueo anti-HER2, pero sin diferencias de acuerdo con el estatus de RH³⁹.

El problema de la utilidad del tratamiento adyuvante con trastuzumab en tumores HER2+ precoces fue el tema de la presentación realizada por la Dra. van Ramshorts⁴⁰. El análisis observacional de una cohorte poblacional holandesa con 3.512 casos de tumores HER2+ estadio I (el 55% sin tratamiento con quimioterapia ni trastuzumab) muestra un beneficio claro del tratamiento sistémico ($HR=0,29$ para la SG), con diferencias en términos absolutos del 10-15% en la SG a 8 años (5-6% para la SG específica de cáncer de mama) en todos los subgrupos, aunque el grupo de pT1a y pT1b, en los que precisamente existe mayor controversia, es pequeño (178 pacientes con tratamiento).

En el contexto adyuvante y neoadyuvante, son también destacables 2 presentaciones relativas a los tumores HER2 con receptores hormonales positivos. Por un lado, el metaanálisis presentado por el Dr. Bartlett en el que se analiza el valor predictivo de la amplificación de HER2 (determinada de forma centralizada) para conocer el beneficio de los inhibidores de aromatasa frente al tamoxifeno como tratamiento adyuvante inicial⁴¹. Se analizan 12.129 pacientes incluidas en los ensayos ATAC, BIG 1-98 y TEAM, y la variable estudiada es el intervalo libre de recaída a distancia durante los 2-3 primeros años de hormonoterapia adyuvante. Aunque parece haber una interacción entre el estado de HER2 y el beneficio del tratamiento con inhibidores de aromatasa de entrada ($HR: 0,70$ en HER2- frente a $HR: 1,13$ en HER2+), el grupo HER2+ mostró heterogeneidad significativa, por lo que no se considera que los resultados deban modificar la práctica clínica en pacientes elegibles para trastuzumab. En el grupo RE+/HER2+ es también interesante el estudio ADAPT presentado por el Dr. Harbeck⁴². Se trata de un estudio fase II de tratamiento neoadyuvante durante 12 semanas que aleatorizó a 373 pacientes a una de las 3 ramas: TDM-1 solo, TDM-1 con hormonoterapia y trastuzumab con hormonoterapia. El objetivo principal fue la tasa de respuestas completas patológicas (RCp), que fue significativamente mayor en los 2 brazos con TDM-1 (41 frente al 15% de la rama con trastuzumab y hormonoterapia), que además mostraron una baja frecuencia de efectos adversos G3-4 (4,1%). La adición de hormonoterapia a TDM-1 no mejoró los resultados (41,5% de RCp). Estos resultados, junto con los de ExteNET, apuntan a un abordaje diferenciado para las pacientes con tumores HER2+/RH+ en el contexto adyuvante y neoadyuvante,

aunque los datos son todavía limitados para su aplicación clínica directa.

En el *cáncer de mama avanzado HER2+* se presentó como comunicación oral el análisis final del estudio TH3RESA, que confirma la ganancia en supervivencia global con TDM-1 (frente a tratamiento elegido por el médico) en tercera y posteriores líneas de tratamiento (22,7 vs. 15,8 meses; $HR=0,68$; $p<0,0007$) a pesar de tratamiento posprogresión con TDM-1 en más del 50% de los pacientes⁴³. Se han presentado también en forma de póster los datos finales de supervivencia global del estudio EMILIA (fase III de TDM-1 frente a capecitabina-lapatinib), que confirma el beneficio en supervivencia de la rama de TDM-1 (29,9 vs. 25,9 meses, con un HR estratificado de 0,75) a pesar del cruzamiento del 27% de los pacientes⁴⁴. Por último, la Dra. Pituskin presentó el estudio MANTICORE 101, dirigido a la profilaxis de la cardiotoxicidad de trastuzumab, que no alcanzó su objetivo primario (modificación del remodelado cardíaco), pero sí mostró una menor disminución de la caída en la fracción de eyección con betabloqueantes profilácticos⁴⁵.

Cáncer de mama triple negativo

Las principales aportaciones en el *tratamiento adyuvante y neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo* han correspondido al papel del carboplatino y del nab-paclitaxel. Se comunicaron los datos de SLE del estudio fase II GeparSixto del grupo alemán tras una mediana de seguimiento de 35 meses⁴⁶, que muestran beneficio con la adición de carboplatino (SLE: 85,8 vs. 76,1%; $HR=0,56$), de forma paralela al incremento, previamente comunicado, en la tasa de RCp⁴⁷. Sorprendentemente, no hubo un mayor efecto del carboplatino en el grupo de pacientes con mutaciones de BRCA. El Dr. Sikov presentó a su vez los resultados de SLE y SG del estudio CALGB 40603, un fase II aleatorizado (2×2) con 4 ramas: paclitaxel semanal (12 ciclos, 80 mg/m²) con o sin bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) y con o sin carboplatino ($AUC=6$ cada 3 semanas)⁴⁸. La mejoría ya comunicada en la tasa de RCp⁴⁹ se refleja en una mejoría de la SLE en el paciente, pero no en el estudio global, donde no se observan diferencias significativas en SLE ($HR=0,84$; $p=0,36$) ni en SG ($HR=1,15$; $p=0,53$). Por último, el Dr. Gluz comunicó los resultados del estudio WSG-ADAPT-TN, un fase II aleatorizado de (S6-07) que compara la combinación de nab-paclitaxel y gemcitabina con nab-paclitaxel y carboplatino: esta última es superior, con un 15% más de RCp (45,9 vs. 28,7%)⁵⁰. La dosis semanal utilizada en este estudio (125 mg/m²) es consistente con los datos del estudio GeparSepto⁵¹, que muestran la misma eficacia con menor toxicidad de 125 mg/m² frente a 150 mg/m².

Uno de las grandes contribuciones del simposio ha sido el ensayo CREATE-X, presentado por el Dr. Lee⁵². Se trata de un ensayo fase III multicéntrico japonés y coreano que compara el tratamiento estándar adyuvante frente a 8 ciclos de capecitabina (2.500 mg/m²/día, vía oral) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que no alcanzan RCp en el tumor primario o en la axila tras quimioterapia neoadyuvante. Los autores demuestran mejoría significativa de la SLE ($HR=0,70$; $p=0,005$) y en la SG ($HR=0,60$; $p<0,01$), con una toxicidad aceptable. El análisis de subgrupos muestra un beneficio más claro en el grupo de pacientes con receptores hormonales negativos. El hecho de que la

población sea exclusivamente asiática plantea dudas de su utilidad en poblaciones occidentales, que quizá puedan ser, en parte, aclaradas por los resultados pendientes del ensayo GEICAM/2003-11.

En cuanto a posibles nuevos abordajes terapéuticos para el *cáncer de mama metastásico triple negativo*, destacan los estudios realizados con inmunoterapia. Por un lado, se presentaron los resultados de un estudio fase Ib con avelumab, un anticuerpo anti-PDL-1, que muestra mayor actividad en pacientes con enfermedad TN, especialmente si presentan expresión de PD-L1 en las células inmunes asociadas al tumor⁵³. Por otro, la combinación de otro anti-PD-L1, atezolizumab, con nab-paclitaxel mostró una alta tasa de respuestas en enfermedad metastásica, de nuevo relacionada con el nivel de expresión de PD-L1⁵⁴. Otra estrategia interesante es el tratamiento con sacituzumab-govitecan, un anticuerpo anti-Trop-2 conjugado con quimioterapia (SN-38), que consigue una tasa elevada de respuestas y una SLP de 6 meses en pacientes muy pretratadas⁵⁵. Finalmente, otra comunicación analiza el valor de CDK7 como factor pronóstico negativo y muestra datos experimentales positivos de inhibidores específicos de CDK7 (BS-181 y THZ1)⁵⁶.

Responsabilidades éticas

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Aparicio S. Clonal dynamics and breast cancer subtypes. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl.:PL2.
2. Diehn M. Circulating tumor DNA analysis for liquid biopsies: Current status and future opportunities. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. E55-2.
3. Andre F. Genomics to personalize therapy of metastatic breast cancers. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. MS2-2.
4. Formisano L, Young C, Bhola N, Bulen B, Estrada V, Wagle N, et al. Nuclear FGFR1 interaction with estrogen receptor (ER) {alpha} is associated with resistance to endocrine therapy in ER+/FGFR1-amplified breast cancer. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S3-03.
5. Zamora E, Aura C, Perez-Garcia J, Prudkin L, Meire A, Munoz Cosuelo E, et al. Concordance in fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) and 2 (FGFR2) status in breast cancer during tumor progression. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. P4-09-02.
6. Gellert P, Ribas R, Pancholi S, Lopez-Knowles E, Yeo B, Garcia-Murillas I, et al. Occurrence of natural ESR1 mutations during acquisition of endocrine resistance in breast cancers and widely used ER+ cell lines. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S6-02.
7. Thompson E, Asmann Y, Su X, Ellis M, Shao J, Hu Y, et al. A comprehensive analysis of fusion transcripts in breast cancer reveals associations between number of fusion transcripts, copy number events, gene expression profiles, and potentially clinical outcome. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S4-02.
8. Hu Y, Veeraraghavan J, Wang X, Tan Y, Kim J, Schiff R, et al. Evaluating the role of recurrent ESR1-CCDC170 in breast cancer endocrine resistance. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PD2-05.
9. Jansen V, Bhola N, Bauer J, Formisano L, Moore P, Koch J, et al. Inhibition of 3-phosphoinositide dependent protein kinase 1 (PDK1) synergizes with CDK4/6 inhibitors against ER-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PD2-06.
10. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh I-T, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.
11. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100, 000 women in 123 randomised trials. *Lancet (London, England).* 2012;379(9814):432-44.
12. Hayes D. Predictive gene expression profiles in breast cancer, where are we? *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. E55-1.
13. Dowsett M, Sestak I, Buus R, Kronenwett R, Denkert C, Krappmann K, et al. EndoPredict (EPclin) score for estimating residual distant recurrence (DR) risk in ER+/HER2- breast cancer (br ca) patients treated with 5 years adjuvant endocrine therapy alone: Validation and comparison with the oncotype DX recurrence sc. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S3-01.
14. Loi S, Drubay D, Adams S, Francis P, Joensuu H, Dieci M, et al. Pooled individual patient data analysis of stromal tumor infiltrating lymphocytes in primary triple negative breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S1-03.
15. Desmedt C, Salgado R, Buisseret L, Zoppoli G, Fornili M, van den Eynden G, et al. Lymphocytic infiltration in invasive lobular breast cancer. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S1-02.
16. Bodilsen A, Bjerre K, Offersen B, Vahl P, Mele M, Dixon M, et al. Importance of margin width and re-excision in breast conserving treatment of early breast cancer; a Danish breast cancer cooperative group study of 11,900 women. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S2-01.
17. Van Maaren M, de Munck L, de Bock G, Jobsen J, van Dalen T, Poortmans P, et al. Higher 10-year overall survival after breast conserving therapy compared to mastectomy in early stage breast cancer: A population-based study with 37,207 patients. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S3-05.
18. Harris J. Critical decision making in radiation therapy for breast cancer in 2015. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PL1.
19. Taylor C, Correa C, Anderson S, Duane F, Ewertz M, Jagsi R, et al. Late side-effects of breast cancer radiotherapy: Second cancer incidence and non-breast-cancer mortality among 40,000 women in 75 trials. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S5-08.
20. Ganz P, Cecchini R, Julian T, Margolese R, Costantino J, Vallow L, et al. Patient-reported outcome (PRO) results, NRG Oncology/NSABP B-35: A clinical trial of anastrozole (A) vs. tamoxifen (tam) in postmenopausal patients with DCIS undergoing lumpectomy plus radiotherapy. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S6-04.
21. Cuzick J, Forbes J, Sestak I, Howell A, Bonanni B, Bundred N, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of loco-regional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in-situ (IBIS-II DCIS). *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S6-03.
22. Robson M. Management of non-BCRA breast cancer predisposition. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. E51-1.

23. Weitzel J, Blazer K, Nehoray B, Kidd J, Slavin TJ, Solomon I, et al. Multiplex Identification of genetic etiologies among women with bilateral breast cancer using a 25-gene hereditary cancer panel. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PD7-02.
24. Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R, Li S, Laduca H. Multi-gene testing in a male breast cancer cohort: Insights and unexpected results. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PD7-06.
25. Powell S, Riaz N, Mutter R, Ng C, Delsite R, Piscuoglio S, et al. A functional assay for homologous recombination (HR) DNA repair and whole exome sequencing reveal that HR-defective sporadic breast cancers are enriched for genetic alterations in DNA repair genes. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S4-03.
26. Nielsen T, Jensen M-B, Gao D, Leung S, Burugu S, Liu S, et al. High risk premenopausal luminal A breast cancer patients derive no benefit from adjuvant chemotherapy: Results from DBCG77B randomized trial. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S1-08.
27. O'Shaughnessy J, Yardley D, Burris H, de Boer R, Amadori D, McIntyre K, et al. Randomized phase 3 trial of adjuvant letrozole versus anastrozole in postmenopausal patients with hormone receptor positive, node positive early breast cancer: Final efficacy and safety results of the Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation trial. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PD2-01.
28. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy P, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: Results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S2-02.
29. Coleman R, Powles T, Paterson A, Gnant M, Anderson S, Diel I, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: Meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1353-61.
30. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, Powles TJ, Clézardin P, Aapro M, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: Consensus guidance for clinical practice from a European panel. *Ann Oncol.* 2016;27(3):379-90.
31. Ma C, Gao F, Northfelt D, Goetz M, Forero A, Naughton M, et al. A phase II trial of neoadjuvant palbociclib, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in combination with anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor positive HER2 negative (ER+HER2-) breast cancer (BC). *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S6-05.
32. Baselga J, Im S-A, Iwata H, Clemons M, Ito Y, Awada A, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (BC): First results from the randomized, phase I. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S6-01.
33. Chandarlapaty S, Sung P, Chen D, He W, Samoil A, You D, et al. cfDNA analysis from BOLERO-2 plasma samples identifies a high rate of ESR1 mutations: Exploratory analysis for prognostic and predictive correlation of mutations reveals different efficacy outcomes of endocrine therapy-based regimens. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S2-07.
34. Rugo H, Delord J-P, Im S-A, Ott P, Piha-Paul S, Bedard P, et al. Preliminary efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in patients with PD-L1-positive, estrogen receptor-positive (ER+)/HER2-negative advanced breast cancer enrolled in KEYNOTE-028. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S5-07.
35. Jackisch C, Piccart M, Gelber R, Procter M, Goldhirsch A, DeAZambuja E, et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer - Final analysis. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PD5-01.
36. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC->T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TC). *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S5-04.
37. Chan A, Delaloge S, Holmes F, Moy B, Iwata H, Harker G, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer: 3-year analysis from a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind trial (ExteNET). *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S5-02.
38. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367-77.
39. Jacobs S, Robidoux A, Garcia J, Abraham J, la Verde N, Orcutt J, et al. NSABP FB-7: A phase II randomized trial evaluating neoadjuvant therapy with weekly paclitaxel (P) plus neratinib (N) or trastuzumab (T) or neratinib and trastuzumab (N+T) followed by doxorubicin and cyclophosphamide (AC) with postoperative. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. PD5-04.
40. Van Ramshorst M, van der Heijden-van der Loo M, Dackus G, Linn S, Sonke G. The effect of trastuzumab-based therapy on overall survival in small, node-negative HER2-positive breast cancer: To treat or not to treat? *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S6-06.
41. Bartlett J, Ahmed I, Regan M, Sestak I, Mallon E, Dell'Orto P, et al. HER2 status as predictive marker for AI vs. Tam benefit: A TRANS-AIOG meta-analysis of 12129 patients from ATAC, BIG 1-98 and TEAM with centrally determined HER2. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S4-06.
42. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Braun M, Kuemmel S, Schumacher C, et al. Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S5-03.
43. Wildiers H, Kim S-B, Gonzalez-Martin A, LoRusso P, Ferrero J-M, Yu R, et al. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S5-05.
44. Dieras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine improves overall survival versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer: Final results from the phase 3 EMILIA study. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. P4-14-01.
45. Pituskin E, Mackey J, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky M, et al. Prophylactic beta blockade preserves left ventricular ejection fraction in HER2-overexpressing breast cancer patients receiving trastuzumab: Primary results of the MANTICORE randomized controlled trial. *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S1-0.
46. Von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, Salat C, Rezai M, Zahm D-M, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S2-04.
47. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
48. Sikov W, Berry D, Perou C, Singh B, Cirrincione C, Tolane S, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC ± carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: Outcomes from CALGB 40603 (Alliance). *Cancer Res.* 2016;76 4 Suppl. S2-05.
49. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolane SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by

- dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13–21.
50. Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Christgen M, Sotlar K, Grischke E, et al. Comparison of 12 weeks neoadjuvant Nab-paclitaxel combined with carboplatinum vs. gemcitabine in triple-negative breast cancer: WSG-ADAPT TN randomized phase II trial. *Cancer Res*. 2016;76 4 Suppl. S6–7.
 51. Von Minckwitz G, Untch M, Jakisch C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, et al. Nab-paclitaxel at a dose of 125 mg/m² weekly is more efficacious but less toxic than at 150 mg/m². Results from the neoadjuvant randomized GeparSepto study (GBG 69). *Cancer Res*. 2016;76 4 Suppl. P1–14–11.
 52. Toi M, Lee S-J, Lee E, Ohtani S, Im Y-H, Im S-A, et al. A phase III trial of adjuvant capecitabine in breast cancer patients with HER2-negative pathologic residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy (CREATE-X JBCRG-04). *Cancer Res*. 2016;76 4 Suppl. S1–07.
 53. Dirix L, Takacs I, Nikolinakos P, Jerusalem G, Arkenau H-T, Hamilton E, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial. *Cancer Res*. 2016;76 4 Suppl. S1–04.
 54. Adams S, Diamond J, Hamilton E, Pohlmann P, Tolaney S, Molinero L, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab (anti-PDL1) in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2016;76 4 Suppl. P2–11–06.
 55. Bardia A, Diamond J, Mayer I, Starodub A, Moroosse R, Isakoff S, et al. Safety and efficacy of anti-Trop-2 antibody drug conjugate, sacituzumab govitecan (IMMU-132), in heavily pretreated patients with TNBC. *Cancer Res*. 2016;76 4 Suppl. PD3–06.
 56. Gallagher W, Li B, Ni Chonghaile T, Fan Y, Klinger R, O'Connor A, et al. A marker of poor prognosis and tractable therapeutic target in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2016;76 4 Suppl. PD3–01.