



ARTÍCULO DOCENTE

36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: resumen de los conceptos clínicos más relevantes

Joaquin Gavilá^{a,*}, María Dolores Torregrosa^b, Angel Guerrero^a,
Regina Gironés^b, Amparo Ruiz^a y Pedro López^b

^a Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Valencia, España

Recibido el 3 de abril de 2013; aceptado el 4 de abril de 2013

Disponible en Internet el 15 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Reunión Anual del San Antonio Breast Cancer Symposium; Cáncer de mama; Quimioterapia; Radioterapia

KEYWORDS

Annual San Antonio Breast Cancer Symposium meeting; Breast cancer; Chemotherapy; Radiotherapy

Resumen La reunión anual del San Antonio Breast Cancer Symposium es considerada el evento internacional más importante que se realiza sobre cáncer de mama. En ella se actualiza la situación del manejo del cáncer de mama desde un punto de vista multidisciplinar. En esta edición destacan los trabajos de adyuvancia con tamoxifeno durante 10 años, así como los prometedores datos del estudio fase II que combina letrozol con PD 0332991, un inhibidor de ciclina-dependiente de quinasa 4/6. Se resumen, agrupadas en epígrafes, las aportaciones de mayor impacto clínico.

© 2013 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium: Summary of the contributions with greatest clinical impact

Abstract The San Antonio Breast Cancer Symposium, in which breast cancer management is updated from a multidisciplinary perspective, is considered the most important international meeting on breast cancer. Notable contributions this year included 10-year studies of adjuvant tamoxifen and a phase II trial of letrozole with PD 0332991, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor. The present article summarizes, under distinct subheadings, the contributions with greatest clinical impact.

© 2013 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 del San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), que este año se celebró del 10 al 14 de diciembre en San Antonio, Texas. En ella se presenta la situación actual de los resultados de ensayos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jogagre@hotmail.com (J. Gavilá).

y estudios sobre CM en todos sus aspectos, incluyendo biología, prevención, cirugía, radioterapia (RT) y tratamientos sistémicos, lo que puede dar una idea de la vastísima información manejada. En esta edición destacaron los trabajos de adyuvancia con tamoxifeno durante 10 años, así como los prometedores datos del estudio fase II que asoció letrozol con PD 0332991, un inhibidor de ciclina-dependiente de quinasa 4/6. Sin embargo, y como nota negativa, se presentaron los datos de bevacizumab en la enfermedad triple negativa y en combinación con hormonoterapia.

Epidemiología y prevención

La diabetes mellitus tipo 2 está asociada a una mayor incidencia de CM y peor pronóstico¹, y se caracteriza por la disglucemia, que proporciona el sustrato necesario para el metabolismo de las células neoplásicas (efecto Warburg) y la resistencia insulínica (RI)². Los receptores de insulina están sobreexpresados en el CM, la unión de la insulina a estos puede activar las vías de señalización que estimulan la proliferación y resistencia a la apoptosis. Por ello, la RI, que se refleja por niveles elevados de insulina, se ha asociado con un mayor riesgo de CM y, en particular, de mal pronóstico³.

La metformina es una biguanida, que aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora el control glucémico. Esto, y la evidencia preclínica de la inhibición del crecimiento tumoral mediante la supresión de la sobreexpresión de HER2 y la inhibición de mTOR, ha hecho que se investiguen sus efectos antineoplásicos⁴⁻⁶.

En este sentido se presentaron varios trabajos en sesión póster discusión que revisaron la actividad antiproliferativa y apoptótica de la metformina⁷⁻¹¹ empleando técnicas novedosas como la del TUNEL (determina el índice de fragmentación del ADN celular; un mayor índice de roturas en el ADN puede suponer un aumento de apoptosis) y la técnica Homa, que es un método utilizado para cuantificar la RI, así si una persona tiene un índice Homa mayor a 3 existe una muy elevada posibilidad (superior al 90%) de tener RI. Tras recibir tratamiento con metformina se observó una mayor apoptosis (TUNEL elevado) en aquellas pacientes con CM no diabéticas sin RI (Homa inferior a 3)⁷. Otra de las comunicaciones a destacar generaba la hipótesis del beneficio de la metformina en pacientes con CM triple negativo (TN) tras demostrar su actividad en líneas celulares y xenografts¹¹.

En la misma sesión de póster discusión se revisó el impacto de las estatinas en el CM¹²⁻¹⁵. Las estatinas como inhibidores de la HMG-CoA reductasa son empleadas en el tratamiento de la hipercolesterolemia y presentan, además, actividad sobre varias vías intracelulares, lo que implicaría un papel quimiopreventivo en distintas neoplasias. Dos series retrospectivas demostraron el beneficio del tratamiento con estatinas tanto en el aumento en la supervivencia global (SG) como en supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CM inflamatorio¹⁴. La segunda describió un menor riesgo de desarrollar CM en aquellas mujeres que recibieron estatinas durante menos de un año respecto a aquellas que nunca las tomaron (HR 0,79; IC 95% 0,63-0,99)¹⁵.

Durante los últimos años, junto a la diabetes y el uso de estatinas, uno de los aspectos epidemiológicos que más se ha revisado es el impacto de la actividad física como

factor protector tanto en el desarrollo como en la recidiva del CM¹⁶. La revisión bibliográfica de 107 estudios realizada por Hardefeldt et al. concluyó que la actividad física y la pérdida de peso reducen significativamente el riesgo de CM en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Sin embargo, la intensidad y la duración de la misma no aumentan el efecto protector¹⁷.

Estudios recientes evidencian que el hábito tabáquico puede estar positivamente asociado con el riesgo de CM, aunque históricamente no se había demostrado ninguna asociación. Los mecanismos biológicos propuestos del tabaco incluyen la alteración del metabolismo de los estrógenos, la mayor formación de aductos de ADN y mutaciones en los principales genes supresores de tumores (por ejemplo p53). Se ha descrito que este impacto está condicionado por otras variables, como el número de cigarrillos y el consumo de alcohol^{18,19}. En una cohorte prospectiva de 192.706 mujeres posmenopáusicas se analizó la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de CM teniendo en cuenta la interacción con el consumo de alcohol. Tras 9,6 años de mediana de seguimiento se concluyó que el tabaquismo incrementaba el riesgo de CM (HR 1,19; IC 95% 1,11-1,28), sobre todo si el consumo de alcohol era mayor de 5g/día (HR 2,10; IC 95% 1,26-3,51)²⁰.

Factores pronósticos y predictivos

Uno de los trabajos más destacados fue la comunicación de Coleman et al. y el papel de la vitamina D como factor predictivo y pronóstico²¹. El estudio AZURE evaluó el impacto del ácido zoledrónico en la tasa de recidivas y SG en pacientes con CM estadios II/III²². Se comunicaron los datos relacionados con los niveles de vitamina D basales, así como de diferentes marcadores de recambio óseo, y su papel como factor pronóstico y predictivo de respuesta al ácido zoledrónico. Niveles basales elevados de vitamina D (superiores a 30 ng/ml) reducían el riesgo de recidiva ósea (HR 0,11; IC 95% 0,02-0,76; p=0,0257). En el subgrupo de mujeres posmenopáusicas tratadas con ácido zoledrónico, niveles altos se asociaron a un mejor pronóstico (HR 0,09; IC 95% 0,01-0,82; test de interacción p=0,0747). Los marcadores de recambio óseo no influyeron en el riesgo de recidiva ni en el beneficio del ácido zoledrónico.

Un aspecto controvertido es el papel de la enzima que metaboliza el tamoxifeno, CYP2D6, y su impacto en el efecto terapéutico. Dos estudios recientes demostraron que el genotipo de pobres metabolizadoras no condicionaba el pronóstico en mujeres posmenopáusicas. En un estudio prospectivo de cohortes que incluyó a 382 mujeres con CM a las que se les prescribió tamoxifeno durante 5 años, se observó en el análisis multivariante que el subgrupo de mujeres premenopáusicas con actividad reducida de CYP2D6 presentaba un peor pronóstico tanto en términos de recidiva (p=0,02) como de supervivencia específica por CM (p=0,03). Dichos hallazgos no se observaron en las pacientes posmenopáusicas²³. Estos resultados deberán ser confirmados en un estudio aleatorizado para valorar la necesidad de la determinación del genotipo en la práctica diaria habitual, así como las dosis de tamoxifeno adecuadas.

La edad es un factor pronóstico y predictivo de respuesta completa patológica (RCp), describiéndose tasas superiores

en mujeres jóvenes²⁴. Dos estudios confirmaron dicha hipótesis, el primero de ellos, presentado como póster discusión, demostró, tras 70 meses de seguimiento, que mujeres menores de 40 años sometidas a cirugía conservadora presentaban un mayor riesgo de recidiva local respecto a aquellas a las que se les practicaba mastectomía radical, manteniéndose estos resultados en el análisis multivariante (HR 0,48; IC 95% 0,25-0,92; $p=0,03$)²⁵. Por otro lado, el grupo alemán analizó el papel pronóstico y predictivo de la edad, dividiendo a las pacientes en ≤ 35 y > 35 años²⁶. Para ello incluyó a 8.949 pacientes que habían participado en 8 ensayos clínicos de neoadyuvancia. La tasa de RCp fue significativamente mayor en el grupo de mujeres jóvenes (23,6 vs. 15,7%; $p < 0,0001$), sin embargo, este incremento fue descrito únicamente en el subgrupo de tumores TN (45 vs. 31%; OR 1,85; IC 95% 1,33-2,56; $p < 0,0001$). Aquellas que alcanzaron la RCp no presentaron diferencias en la SLE según el grupo de edad, al contrario, aquellas mujeres jóvenes que no obtuvieron la RCp presentaron peor SLE (HR 1,35; $p=0,001$).

En el subgrupo HER-2, Baselga et al. presentaron el análisis exploratorio de biomarcadores como factores predictivos y pronósticos en muestras de tejido y suero de 808 pacientes del estudio CLEOPATRA, que había demostrado un aumento en la supervivencia libre de progresión (SLP) en la primera línea de tratamiento del brazo que combinaba docetaxel + trastuzumab (Tr) + pertuzumab frente a docetaxel + Tr²⁷. De las variables revisadas, ninguna fue capaz de identificar un subgrupo de pacientes que se beneficiara de la incorporación de pertuzumab, ya que independientemente del impacto pronóstico todas las pacientes se beneficiaron del doble bloqueo. Sin embargo, mutaciones en la unidad catalítica de PI3K se relacionaban con un peor pronóstico.

Tratamiento locorregional

Ganglio centinela

La seguridad de realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes con afectación ganglionar inicial nunca ha sido evaluada. El grupo ACOSOG planteó el estudio Z0171 para evaluar la viabilidad de realizar esta técnica en tumores cT0-4, cN1-2M0 tras recibir quimioterapia neoadyuvante²⁸. El objetivo principal (OP) fue la tasa de falsos negativos (FN), admitiéndose un porcentaje de FN por debajo del 10%. De las 756 pacientes incluidas, 708 fueron evaluables con una tasa de identificación del ganglio centinela del 92,5%. La BSGC tras la quimioterapia detectó correctamente el estado ganglionar en el 84% de los casos, pero se asoció a una tasa de FN del 12,8%, mayor de lo especificado como objetivo del estudio.

En pacientes que van a recibir quimioterapia neoadyuvante no está establecido cuál es el mejor momento para realizar la BSGC. El estudio SENTINA es un análisis prospectivo aleatorizado con 4 brazos diseñado para evaluar el momento idóneo para realizar la BSGC en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante²⁹. Se clasificó a las pacientes en función de la afectación axilar clínica previa a la realización de la técnica: en los tumores sin afectación ganglionar clínica (cN0) se realizó BSGC previa

a neoadyuvancia. Si el resultado era negativo, no se completaba el vaciamiento axilar (grupo A), y si era positivo se practicaba tras el tratamiento neoadyuvante de nuevo la BSGC y linfadenectomía axilar (grupo B). En los tumores con afectación ganglionar clínica (cN1) se evaluó la axila de nuevo tras la quimioterapia neoadyuvante: en caso de respuesta clínica axilar se realizó BSGC y linfadenectomía (grupo C), y en caso de persistir afectación axilar, linfadenectomía axilar exclusiva (grupo D).

De los resultados descritos, destacó el bajo porcentaje de detección del ganglio centinela en los grupos B (60,8%) y C (80,1%) frente al 99,1% en el brazo A, lo que llevó a los autores a concluir que la detección del ganglio centinela se encontraba influida por los tratamientos locales y sistémicos previos. En cuanto a la tasa de FN tras la BSGC y linfadenectomía, en el brazo B fue del 51,6% mientras que en el brazo C la tasa fue del 14,2%. Por todo ello, la BSGC no es una técnica fiable en aquellas pacientes que pasan de cN1 a cN0 tras la quimioterapia neoadyuvante, siendo la única opción recomendable la realización de la BSGC en tumores cN0 previa a la quimioterapia.

Radioterapia

El grupo inglés presentó los datos de seguimiento a 10 años de los estudios START A y B en los que se compararon diferentes dosis de RT con diferentes fraccionamientos como tratamiento adyuvante del CM³⁰. El estudio START A aleatorizó a las pacientes a 3 esquemas de tratamiento: brazo A: 50 Gy en 25 fracciones (2 Gy) en 5 semanas; brazo B: 39 Gy en 13 fracciones (3 Gy) en 5 semanas, y brazo C: 41,6 Gy en 13 fracciones (3,2 Gy) en 5 semanas. Mientras, el estudio START B se diseñó en base a la hipótesis de que administrar 40 Gy en 10 fracciones es tan efectivo y seguro como 50 Gy en 25 sesiones. El OP en ambos fue la tasa de recidiva locorregional, y como secundarios, la afectación de tejidos sanos, la SLE y la SG. No hubo diferencias en la tasa de recidivas locales ni en los objetivos secundarios en ninguno de los brazos tanto del START A como del START B, por tanto, las pacientes pueden ser tratadas de forma segura con menos dosis total y menor fraccionamiento que el clásico 50 Gy/25 fracciones. De hecho, en el Reino Unido se considera tratamiento adyuvante estándar del CM administrar 40 Gy en 15 fracciones.

El estudio TARGIT aleatorizó a 3.451 pacientes tras cirugía conservadora a recibir RT externa convencional vs. RT intraoperatoria en dosis única³¹. El OP fue la tasa de recaídas locales con un margen absoluto de no inferioridad del 2,5% a 5 años, y como secundarios, la SG y el papel pronóstico del estado de los receptores de progesterona (RP). La tasa de recaída local fue superior en pacientes tratadas con RT intraoperatoria, con una diferencia absoluta del 2,0% ($p=0,042$), estando incluida en el margen de no inferioridad preespecificado. No hubo diferencias en tumores con RP positivos. La SG fue similar (HR 0,7; IC 95% 0,46-1,07; $p=0,09$), ahora bien, las pacientes fallecidas por otras causas, especialmente segundos tumores y problemas cardiovasculares, fue superior en el grupo de RT externa (HR 0,46; $p < 0,009$). La RT intraoperatoria es una opción válida para un grupo seleccionado de pacientes con CM tratadas con cirugía conservadora.

Neoadyuvancia

La RCp tras tratamiento neoadyuvante se ha propuesto como marcador subrogado de SLE y SG en CM. El metaanálisis de la Collaborative Trials in Neoadyuvant Breast Cancer analizó los datos de 12 estudios aleatorizados que incluyeron a 12.993 pacientes con CM tratadas con quimioterapia neoadyuvante³². Cuatro cuestiones fueron planteadas: en cuanto a la asociación entre RCp, definida como la ausencia de tumor invasivo en la mama y en los ganglios axilares, y la SLE y SG se demostró que aquellas pacientes que alcanzaron RCp presentaban mayor SLE (HR 0,48; $p < 0,001$) y SG (HR 0,36; $p < 0,001$). Por otro lado, la definición de RCp más útil como factor pronóstico debería incluir la ausencia de tumor invasivo, con presencia o no de carcinoma in situ residual, tanto en la mama como en la axila (ypT0/is ypN0). Acerca del papel pronóstico de la RCp según el subtipo histológico: en tumores receptores hormonales (RH) positivos la RCp se asociaba a mayor SLE, pero según el grado histológico, esta ventaja solo fue estadísticamente significativa para aquellos con grado histológico 3/3 (HR 0,27; $p < 0,001$). La RCp en los tumores HER-2 positivo incrementó la SLE y la SG independientemente del estado de los RH, aunque la correlación fue mayor en el subgrupo de RH negativos (HR 0,25; $p < 0,001$). Como era de esperar, en los tumores TN hubo una fuerte correlación entre la RCp y la SLE y SG (HR 0,24; $p < 0,001$). Por último, tras revisar la magnitud necesaria de incremento de la RCp en relación con el grupo control para predecir el beneficio clínico en términos de SLE y SG, no se pudo determinar la cuantía idónea de esta diferencia.

Continuando con tumores TN y enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante, el grupo del Dr. Arteaga, con el objetivo de identificar futuras dianas terapéuticas para este grupo de pacientes, realizó técnicas de secuenciación masiva y expresión genómica en 89 muestras de pacientes con tumores TN a las que restó enfermedad residual en la pieza quirúrgica tras tratamiento neoadyuvante³³. Hasta un 30% de las muestras presentaba alteraciones tanto en genes implicados en la vía de PI3K como en el ciclo celular, un 20% en genes de la reparación del ADN, y la vía MAPK en un 10%. Además, amplificaciones de MYC se asociaron a un empeoramiento en la SLE y SG. Dado el mal pronóstico que confiere la presencia de enfermedad residual en este subgrupo de pacientes, los resultados descritos permiten abrir un nuevo campo de investigación en busca de una reducción del riesgo de recidivas.

Adyuvancia

Hormonoterapia

El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) representa el 10% de los CM, correspondiendo en su mayoría al fenotipo luminal A. Por otra parte, conocemos por el subanálisis del estudio BIG 1-98 que los tumores con alto índice proliferativo (Ki67) responden mejor a letrozol que a tamoxifeno³⁴. En base a estas 2 premisas se revisó en el estudio BIG 1-98 y de modo retrospectivo la actividad de letrozol frente a tamoxifeno según el subtipo histológico y en función de la expresión de Ki67; si Ki67 era $< 14\%$ se definieron como luminal A, y luminal B si era $\geq 14\%$ ³⁵. Se determinó el análisis en

2.599 tumores con histología de carcinoma ductal infiltrante (CDI) y 324 con CLI. El incremento pronóstico a favor de letrozol fue independiente del subtipo histológico. La magnitud de este beneficio fue mayor en el CLI, con una SLE a los 8 años del 82% para letrozol frente al 66% en el grupo de tamoxifeno (HR 0,48; IC 95% 0,31-0,74), mientras que en el CDI la diferencia en SLE fue de 82 vs. 75% a favor de letrozol (HR 0,80; IC 95% 0,68-0,94). El subgrupo que más se benefició del tratamiento con letrozol fue el CLI subtipo luminal B. El análisis de la SG arrojó datos similares, mostrando también beneficio en ambos tipos histológicos, pero de mayor magnitud en el CLI (HR 0,40; IC 95% 0,23-0,69) que en el CDI (HR 0,73; IC 95% 0,60-0,89). En vista de estos resultados se podría recomendar a las pacientes con CLI el tratamiento con letrozol frente a tamoxifeno.

Sabemos por estudios previos³⁶ que tamoxifeno durante 5 años es efectivo en el tratamiento adyuvante de las mujeres con CM y RH positivo. La tasa de recidivas disminuye tanto en los primeros 5 años como en los 5 siguientes, siendo el beneficio menor a partir del décimo año. Tamoxifeno durante 5 años también disminuye la mortalidad con un beneficio que se prolonga durante 14 años³⁶. En el estudio ATLAS se evaluó el beneficio de administrar tamoxifeno durante 10 años frente a 5 años³⁷. De 1996 a 2005 se incluyeron 6.846 mujeres con CM RH positivo que habían completado 5 años de tratamiento con tamoxifeno, y se aleatorizaron a recibir 5 años más de tratamiento u observación. La tasa de recaídas fue menor en la rama de 10 años: 617 vs. 711 ($2p = 0,002$). También fue menor la mortalidad por CM (331 vs. 397; $2p = 0,01$) y la mortalidad global (639 vs. 722; $2p = 0,01$). El beneficio de prolongar tamoxifeno 10 años frente a 5 es especialmente significativo a partir de los 10 años, siendo menos evidente entre los años 5 y 9. No parece haber un aumento significativo en la mortalidad por cáncer de endometrio (0,2 vs. 0,4%) ni por otras causas asociadas a tratamiento más prolongado. Por otra parte, son muchos los interrogantes que este estudio abre; ¿son estos resultados extrapolables a los inhibidores de la aromatasas?, ¿tamoxifeno 10 años o es preferible el esquema planteado en el estudio MA.17, tamoxifeno 5 años seguido de letrozol 5 años? Pero la cuestión más importante es si estos resultados deben cambiar nuestra práctica clínica. Dado que tamoxifeno no es un fármaco exento de efectos secundarios y que en estudios previos la prolongación del tratamiento sí parece asociarse a un incremento de efectos secundarios³⁸, deberemos esperar los datos del estudio aTTom y del metaanálisis del EBCTCG (10 vs. 5 años de tamoxifeno), previstos para 2013, que establezcan definitivamente la duración óptima del tratamiento con tamoxifeno.

Quimioterapia

Aunque cada vez son menos los trabajos que analizan exclusivamente agentes quimioterápicos, destacamos el estudio UK TACT2, que revisó el papel de la quimioterapia acelerada frente al tratamiento adyuvante estándar en CM³⁹. El estudio comparó epirrubicina a dosis de 100 mg/m² cada 3 semanas frente a epirrubicina a la misma dosis cada 2 semanas. Posteriormente, las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 4 ciclos de CMF o 4 ciclos de capecitabina. Se presentaron únicamente los datos de comparación de los 2 esquemas

de epirrubicina. El OP, el tiempo hasta la progresión, fue idéntico en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en SLP ni SG. Llama la atención que el 90% de las pacientes continuaban vivas a los 5 años, y el porcentaje de eventos era inferior al esperado, lo que hace pensar que se trataba de un grupo de buen pronóstico. Los autores concluyeron que las dosis aceleradas de epirrubicina no ofrecen ventajas sobre las dosis convencionales en el tratamiento adyuvante del CM.

A diferencia del estudio previo, se comunicó la actualización de datos del un estudio fase III en el que la quimioterapia con dosis densas e intensas sí ofrecía beneficio tanto en SLE como en SG en pacientes con más de 4 ganglios axilares afectados⁴⁰. El AGO Trial iddETC comparó un esquema con dosis densas e intensas (epirrubicina 150 mg/m² cada 2 sem × 3 ciclos, seguida de paclitaxel 225 mg/m² cada 2 sem × 3 ciclos y ciclofosfamida 2.500 mg/m² cada 2 sem × 3 ciclos con soporte de G-CSF y eritropoyetina), frente al régimen estándar de EC 90/600 mg/m² cada 3 sem × 4 ciclos seguido de paclitaxel 175 mg/m² cada 3 sem × 4 ciclos. El OP fue la supervivencia libre de recaída, y los objetivos secundarios, la SG, la calidad de vida y la toxicidad. Tras 122 meses de seguimiento, se confirmó un beneficio claro a favor de las dosis densas (HR 0,74; IC 95% 0,63-0,87; p > 0,00014) en tiempo hasta la recaída y en SG (HR 0,72; IC 95% 0,60-0,87; p > 0,0007), con una diferencia absoluta del 10% entre ambos grupos. Esta diferencia es especialmente importante en aquellas pacientes con más de 10 ganglios afectados. La toxicidad fue mayor en el grupo de dosis densas, pero no se registró ninguna muerte tóxica. La administración de eritropoyetina alfa disminuyó las necesidades transfusionales, sin impacto negativo en la supervivencia de las pacientes.

Agentes antidiaria

El estudio HERA fue uno de los primeros análisis que demostró el beneficio de administrar Tr en adyuvancia a pacientes HER-2 positivo. Se trata de un estudio fase III en el que 5.102 pacientes con CM HER-2 positivo fueron aleatorizadas tras completar el tratamiento del tumor primario, a Tr cada 3 semanas durante un año, 2 años u observación. Finalmente, se presentaron los datos de comparación de Tr un año vs. 2 años, y la actualización de los datos de supervivencia Tr frente a observación⁴¹. No hubo diferencias en la comparación de Tr un año frente a 2 años en cuanto a SLE (HR 0,99; IC 95% 0,85-1,14; p = 0,86) ni a SG (HR 1,05; IC 95% 0,86-1,28; p = 0,63). El análisis por subgrupos tampoco demostró beneficio en relación con el estado de los RH. Por otra parte, el tratamiento durante 2 años sí se asoció a un aumento de la toxicidad cardiaca leve (7,2 vs. 4,1% de 2 y un año, respectivamente), pero no de la toxicidad severa (1,0 vs. 0,8%). Además, los autores actualizaron los datos de supervivencia a 8 años de las pacientes tratadas con Tr frente a observación y se confirmó el beneficio de Tr en SLE (HR 0,76; p < 0,0001) y en SG (HR 0,76; p < 0,0005), a pesar de que el 58% de las pacientes del grupo de observación recibieron Tr tras comunicarse los datos en 2005. El beneficio se mantuvo tanto en los tumores RH positivos como en los negativos.

La duración óptima del tratamiento adyuvante con Tr está todavía por definir. El estudio PHARE es un ensayo

aleatorizado de no inferioridad que comparó Tr 6 meses vs. 12 meses⁴². El OP fue la SLE y, como objetivos secundarios, la SG y toxicidad cardiaca. El margen establecido para definir la no inferioridad fue del 2% de diferencia en términos absolutos en SLE.

Con una media de seguimiento de 42,5 meses se produjeron un 13% de eventos en el brazo de 6 meses frente a 10,4% en el brazo de un año, la mayoría de ellos por enfermedad a distancia (8,3 vs. 6,4%). La SLE fue de 84,9 vs. 87,8, con una HR 1,28 (IC 95% 1,05-1,56; p = 0,29), por lo que no se cumplió la premisa de no inferioridad. Tr administrado durante un año continúa siendo el tratamiento adyuvante estándar en pacientes con CM HER-2 positivo.

Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 establecieron el beneficio de Tr adyuvante en pacientes con CM HER-2 positivo. Se presentaron los datos finales de supervivencia del análisis conjunto de ambos estudios, con un seguimiento de 10 años⁴³. El estudio NSABP B-31 se inició en febrero de 2000 y aleatorizaba a las pacientes a recibir quimioterapia con antraciclinas según el esquema convencional adriamicina/ciclofosfamida 60/600 mg/m² 4 ciclos, seguida de paclitaxel esquema trisemanal a dosis de 175 mg/m² 4 ciclos, con o sin Tr pautado en esquema semanal (2 mg/kg/sem con dosis de carga de 4 mg/kg) que se iniciaba junto con paclitaxel y se prolongaba durante un año. El estudio NCCTG N9831 comenzó el reclutamiento también en el año 2000 y tiene un diseño idéntico con la salvedad de que paclitaxel se administró con pauta semanal durante 12 sem a dosis de 80 mg/m². Además existía una tercera rama en la que Tr se administraba tras paclitaxel, que no se incluyó en este análisis conjunto. El OP en ambos estudios fue la SLP, y el objetivo secundario, la SG. Se analizaron 4.046 pacientes, con un seguimiento medio de 8,4 años. La SLE del brazo tratado con quimioterapia más Tr es de 73,7 frente al 62,2% del brazo control, con una HR de 0,60 (IC 95% 0,53-0,68; p > 0,0001), lo que supuso una mejoría en términos absolutos del 11,5% a los 10 años. El beneficio fue independiente del estatus del RH. Además, la SG del brazo tratado con quimioterapia más Tr fue de 84 frente al 72,2% del brazo control, con una HR de 0,63 (IC 95% 0,54-0,73; p > 0,0001), que se tradujo en una mejoría en términos absolutos del 8,8% a los 10 años.

Como nota negativa, el estudio BEATRICE planteó el beneficio de asociar bevacizumab a la quimioterapia adyuvante en las pacientes con CM TN⁴⁴. Se trata de un estudio fase III aleatorizado que comparó quimioterapia convencional vs. quimioterapia más bevacizumab a dosis de 5 mg/kg/sem durante un año. El OP del estudio fue la SLE. Analizando los datos demográficos, se constata que el 30% de los tumores eran estadio I, un 63% de los casos no tenían afectación ganglionar y el 70% de los tumores se clasificaron como grado histológico 3. Ambos grupos estaban bien balanceados. Se comunicaron los resultados de SLE y se constató la falta de diferencias entre ambos grupos (SLE a 3 años: 82,7 y 83,7% para el grupo sin y con bevacizumab, respectivamente; HR 0,87; IC 95% 0,72-1,07; p = 0,1810). En el análisis por subgrupos y la SG, con un 59% de eventos requeridos, tampoco se describieron diferencias entre ambos brazos. Podemos concluir, por tanto, que la adición de bevacizumab a la quimioterapia adyuvante en pacientes con CM TN no mejora la SLE.

Enfermedad metastásica

El estudio Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent Breast Cancer (CALOR) respondió a una de las cuestiones más comunes en la práctica clínica como es la recidiva local y la necesidad de tratamiento sistémico posterior. Ciento sesenta y dos pacientes con recidiva locorregional fueron operadas y aleatorizadas a recibir tratamiento quimioterápico vs. no tratamiento quimioterápico (al menos 4 ciclos)⁴⁵. Tras 4,5 años de seguimiento se observó un aumento en la SG y SLE en el brazo de quimioterapia (SLE HR 0,51; IC 95% 0,29-0,90, y SG HR 0,38; IC 95% 0,17-0,88). El análisis en función del estatus del receptor estrogénico (RE) demostró que el tratamiento era realmente efectivo en pacientes con RE negativo (SLE HR 0,31; IC 95% 0,13-0,77, y SG HR 0,31; IC 95% 0,10-1,01), no evidenciándose diferencias en el grupo de RE positivo (SLE HR 0,77; IC 95% 0,37-1,62, y SG HR 0,45; IC 95% 0,14-1,46). La conclusión de los autores fue que en pacientes con recidiva locorregional reseca debe recomendarse el tratamiento quimioterápico posterior, en especial en recidivas no hormonosensibles.

Una de las presentaciones más destacables de SABCS 2013 fue el estudio fase II que comparó el inhibidor de ciclina-dependiente de quinasa 4/6 (CDK4/6) en combinación con letrozol frente a letrozol en monoterapia en la primera línea del tratamiento del CM avanzado RH positivo/HER-2 negativo⁴⁶. En el OP del estudio, SLP, las diferencias entre ambos brazos fueron muy marcadas, 26,2 vs. 7,5 meses (HR 0,32; IC 95% 0,19-0,59; $p < 0,001$), con un perfil de toxicidad aceptable. Actualmente está en curso el estudio fase III, que deberá confirmar dicho beneficio.

También en el ámbito del tratamiento hormonoterápico se presentaron los datos de SG en el análisis final del estudio CONFIRM. En pacientes que habían recidivado o progresado a una línea de hormonoterapia previa, fulvestrant 500 mg había demostrado un aumento significativo de la SLP frente a fulvestrant 250 mg. En esta edición, el grupo que recibió fulvestrant 500 mg se asoció con un aumento absoluto en la SG de 4,1 meses y una reducción del riesgo de muerte del 19% respecto a las pacientes con fulvestrant 250 mg⁴⁷.

Martin et al. dieron a conocer en una comunicación oral los datos negativos del estudio fase III LEA, que evaluó si la incorporación de bevacizumab a la primera línea de hormonoterapia de CM avanzado aumentaba la SLP frente a hormonoterapia exclusiva, letrozol o fulvestrant⁴⁸. Se incluyeron un total de 380 pacientes, de las cuales solo 38 recibieron fulvestrant. No se observaron diferencias significativas en SLP ni SG, pero sí una mayor toxicidad en el brazo de combinación.

Otro estudio que no alcanzó el OP, SLP y SG, fue aquel que aleatorizó a 1.102 pacientes a recibir eribulina frente a capecitabina en la segunda línea de enfermedad avanzada HER-2 negativo (HR 0,879; IC 95% 0,769-1,003)⁴⁹. Sin embargo, en el análisis de subgrupos no planificado se observó un mayor beneficio en aquellas pacientes con tumores TN negativos tratadas con eribulina (HR 0,702; IC 95% 0,545-0,906). Futuros estudios intentarán confirmar dicha hipótesis de mayor actividad en neoplasias TN.

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.

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

1. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26:1752-8.
2. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, et al. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:54-60.
3. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29:40-6.
4. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006;66:10269-73.
5. Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care*. 2010;33:322.
6. DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2010;3:1451.
7. Cazzaniga M, DeCensi A, Pruneri G, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Dell'Orto P, et al. Effect of metformin on apoptosis in a presurgical trial in non-diabetic patients with breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72. PD03-01.
8. Hadad SM, Dowling RJ, Chang MC, Done SJ, Purdie CA, Jordan LB, et al. Evidence for the anti-cancer action of metformin mediated via tumor AMPK, Akt and Ki67, in a preoperative window of opportunity trial. *Cancer Res*. 2012;72. PD03-02.
9. Kalinsky K, Crew KD, Refice S, Wang A, Feldman SM, Taback B, et al. Pre-surgical trial of metformin in overweight and obese, multiethnic patients with newly diagnosed breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72. PD03-03.
10. Márquez-Garbán DC, Deng G, Anderson N, Aivazyan L, Kazmi N, Hamilton N, et al. Discovery of metformin derivatives with potent antitumor activity in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72. PD03-04.
11. Dowling RJ, Niraula S, Chang MC, Done SJ, Ennis M, Hood N, et al. Analysis of tumour cell signaling in response to neoadjuvant metformin in women with early stage breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72. PD03-05.
12. Lacerda L, Reddy J, Liu D, Larson R, Masuda H, Brewer T, et al. Simvastatin radiosensitizes differentiated and stem-like breast

- cancer cell lines and is associated with improved local control in inflammatory breast cancer patients treated with postmastectomy radiation. *Cancer Res.* 2012;72. PD03-06.
13. Bjarnadottir O, Romero Q, Bendahl PO, Rydén L, Rose C, Loman N, et al. Statin-induced decrease in proliferation depends on HMG-CoA reductase expression in breast cancer. *Cancer Res.* 2012;72. PD03-07.
 14. Brewer TM, Masuda H, Iwamoto T, Liu P, Kai K, Barnett CM, et al. Statin use and improved survival outcome in primary inflammatory breast cancer: Retrospective cohort study. *Cancer Res.* 2012;72. PD03-08.
 15. Desai P, Jay A, Wu C, Cauley JA, Manson J, Peters U, et al. Statins and breast cancer risk: A follow-up analysis of the Women's Health Initiative Cohort. *Cancer Res.* 2012;72. PD03-09.
 16. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. *J Clin Oncol.* 2012;30:3697-704.
 17. Hardefeldt P, Edirimanne S, Eslick GD. Physical activity reduces the risk of breast cancer. *Cancer Res.* 2012;72. P1-11-01.
 18. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: A prospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1016.
 19. Ambrosone CB, Kropp S, Yang Y, Yao S, Shields PG, Chang-Claude J. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genotypes, and breast cancer risk: Pooled analysis and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:15-26.
 20. Nyante SJ, Gierach GL, Dallal CM, Park Y, Hollenbeck AR, Brinton LA, et al. Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk: Results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Res.* 2012;72. P3-07-04.
 21. Coleman RE, Rathbone EJ, Marshall HC, Wilson C, Brown JE, Gossiel F, et al. Vitamin D, but not bone turnover markers, predict relapse in women with early breast cancer: An AZURE translational study. *Cancer Res.* 2012;72. S6-4.
 22. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, Dodwell D, Burkinshaw R, Keane M, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2011;365:1396-405.
 23. Margolin S, Lindh J, Thören L, Xie H, Koukel L, Dahl M-L, et al. CYP2D6 and adjuvant tamoxifen: Impact on outcome in pre- but not postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Res.* 2012;72. PD10-09.
 24. Ademuyiwa FO, Groman A, Hong CC, Miller A, Kumar S, Levine E, et al. Time-trends in survival in young women with breast cancer in a SEER population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138.
 25. Lewis CR, Smith R, Matthews A, Choo E, Lee C. Is breast conservation therapy an option for young women with operable breast cancer? Local recurrence rates in young women following surgery: A single centre experience. *Cancer Res.* 2012;72. PD04-03.
 26. Loibl S, Jackisch C, Gade S, Untch M, Paepke S, Kuemmel S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the very young 35 years of age or younger. *Cancer Res.* 2012;72. S3-1.
 27. Baselga J, Cortés J, Im SA, Clark E, Kiermaier A, Ross G, et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: A phase III, placebo controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res.* 2012;72. S5-1.
 28. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy-results from the ACOSOG Z1071 trial. *Cancer Res.* 2012;72. S2-1.
 29. Kuehn T, Bauerfeind IG, Fehm T, Fleige B, Helms G, Lebeau A, et al. Sentinel lymph node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy - Final results from the prospective German, multi-institutional SENTINA-Trial. *Cancer Res.* 2012;72. S2-2.
 30. Haviland JS, Agrawal R, Aird E, Barrett J, Barrett-Lee P, Brown J, et al. The UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) Trials: 10-year follow-up results. *Cancer Res.* 2012;72. S4-1.
 31. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Joseph D, Tobias JS, Keshtgar M, et al. Targeted intraoperative radiotherapy for early breast cancer: TARGIT-A trial-updated analysis of local recurrence and first analysis of survival. *Cancer Res.* 2012;72. S4-2.
 32. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino J, Wolmark N, et al. Meta-analysis results from the Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTNeoBC). *Cancer Res.* 2012;72. S1-11.
 33. Balko JM, Wang K, Sanders ME, Kuba MG, Pinto JA, Doimi F, et al. Profiling of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies targetable molecular alterations in the treatment-refractory residual disease. *Cancer Res.* 2012;72. S3-6.
 34. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and predictive value of centrally review Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: Results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol.* 2008;26:5569-75.
 35. Metzger O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Viale G, Winer E, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *Cancer Res.* 2012;72. S1-1.
 36. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771-84.
 37. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Peto R. ATLAS - 10 v 5 years of adjuvant tamoxifen (TAM) in ER+ disease: Effects on outcome in the first and in the second decade after diagnosis. *Cancer Res.* 2012;72. S1-2.
 38. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1529-42.
 39. Cameron D, Barrett-Lee P, Canney P, Banerji J, Bartlett J, Bloomfield D, et al. The UK TACT2 Trial: Comparison of standard vs accelerated epirubicin in patients requiring chemotherapy for early breast cancer (EBC) (CRUK/05/019). *Cancer Res.* 2012;72. S3-3.
 40. Moebus V, Schneeweiss A, du Bois A, Lueck HJ, Eustermann H, Kuhn W, et al. Ten year follow-up analysis of intense dose-dense adjuvant ETC (epirubicin [E], paclitaxel [T] and cyclophosphamide [C]) confirms superior DFS and OS benefit in comparison to conventional dosed chemotherapy in high-risk breast cancer patients with ≥ 4 positive lymph nodes. *Cancer Res.* 2012;72. S3-4.
 41. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, de Azambuja E, Weber HA, Untch M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Res.* 2012;72. S5-2.
 42. Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H, Pierga JY, Kerbrat P, Guastalla JP, et al. PHARE Trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Res.* 2012;72. S5-3.
 43. Romond E, Suman VJ, Jeong JH, Sledge Jr GW, Geyer Jr CE, Martino S, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Res.* 2012;72. S5-5.
 44. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Primary results of BEATRICE, a randomized phase III trial

- evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer. *Cancer Res.* 2012;72. S6-5.
45. Aebi S, Gelber S, Lang I, Anderson SJ, Robidoux A, Martin M, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as Adjuvant for Locally Recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02). *Cancer Res.* 2012;72. S3-2.
 46. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. Results of a randomized phase 2 study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (cdk) 4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+ /HER2-advanced breast cancer (BC). *Cancer Res.* 2012;72. S1-6.
 47. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final analysis of overall survival for the Phase III CONFIRM trial: Fulvestrant 500 mg versus 250 mg. *Cancer Res.* 2012;72. S1-4.
 48. Martin M, Loibl S, von Minckwitz S, Morales S, Crespo C, Anton A, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer - First efficacy results from the LEA study. *Cancer Res.* 2012;72. S1-7.
 49. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Wanders J, et al. Phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res.* 2012;72. S6-6.