

Plataformas genómicas y nuevas terapias para el cáncer de mama luminal

ANA SANTABALLA BERTRÁN, CARMEN CAÑABATE ARIAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) luminal (RE+/HER2-) es el subtipo más frecuente de CM. Existen varias plataformas genómicas comercializadas cuyo significado pronóstico ha sido validado. Varios ensayos clínicos prospectivos han demostrado su utilidad para predecir el beneficio de la quimioterapia en tumores pN0-1.

Los parámetros clásicos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante no son útiles para valorar la respuesta a la terapia endocrina neoadyuvante. Las plataformas genómicas tienen buena correlación entre las biopsias primarias y las quirúrgicas, y podrían ser útiles para seleccionar el mejor tratamiento neoadyuvante, estratificar pacientes o, incluso, considerar los cambios pre- y posquirúrgicos como objetivo en los ensayos clínicos con terapia endocrina y/o nuevas terapias.

PALABRAS CLAVE: Luminal. Cáncer de mama. Plataformas genómicas. Terapia endocrina.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) luminal (RE+/HER2-) es el subtipo más frecuente de cáncer de CM. Representa el 65 % de todos los casos en las pacientes menores de 50 años y el 75 % en las mujeres mayores de 50 años (1).

Dado el gran número de pacientes con diagnóstico de CM luminal, pequeñas mejoras en el tratamiento adyuvante pueden salvar miles de vidas cada año.

A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer de mama acontecidos en los últimos años, el número de recaídas en este subtipo tumoral, especialmente en las

ABSTRACT

Luminal breast cancer (ER+/HER2-) is the most common subtype of breast cancer. There are several commercialized genomic tests, whose prognostic significance has been validated. Prospective clinical trials have shown its usefulness in predicting the benefit of chemotherapy in pN0-1 tumors.

The classical parameters of response to neoadjuvant chemotherapy are not useful to assess the response to neoadjuvant endocrine therapy. Genomic tests have a good correlation between primary and surgical biopsies and could be useful to select the best neoadjuvant treatment, stratify patients or even consider pre- and post-surgical changes as a target in clinical trials with endocrine therapy and/or new therapies.

KEYWORDS: Luminal. Breast cancer. Genomic tests. Hormonal treatment.

pacientes con afectación axilar, ha permanecido estable durante décadas. Por ello, el tratamiento adyuvante óptimo de estas pacientes sigue siendo una necesidad clínica no cubierta.

La curva de recaídas en los CM luminales varía con el tiempo. Hay un pico agudo de recaídas en los dos primeros años que representan los casos de resistencia endocrina intrínseca, y posteriormente hay una meseta gradualmente decreciente durante al menos 20 años desde el diagnóstico (2).

Los tumores luminales son biológicamente heterogéneos, varían en cuanto a los niveles de receptor estro-

génico (RE), de receptor de progesterona (RP), grado histológico, grado de proliferación (medido con Ki-67 u otros índices), patrones de expresión génica y tipo, y la frecuencia de las alteraciones genómicas. Estas características están interrelacionadas y tienen importantes repercusiones clínicas. Los subtipos intrínsecos luminal A y luminal B se encuentran en extremos opuestos de un espectro de relaciones entre el grado histológico, la expresión del RE y de PR, las medidas de proliferación tumoral, las firmas genómicas y los efectos del tratamiento. Estas relaciones, que no son necesariamente directas o lineales, hacen pensar que el beneficio del tratamiento endocrino (TE) y de la quimioterapia (QT) adyuvante pueda depender del subtipo de tumor (3).

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES Y TIPO DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

La elección del tratamiento ayudante para las pacientes con CM luminal se ha sustentado clásicamente en factores pronóstico clínico-patológicos como la edad, tamaño tumoral, afectación axilar, grado histológico, RE/RP y HER2.

Las plataformas genómicas basadas en patrones de expresión de ADN o ARN de genes que intervienen en la patogenia tumoral han confirmado la heterogeneidad patológica y biológica del CM luminal. Estas plataformas aportan una información pronóstica adicional, expresada en niveles de riesgo o *scores*, a los datos clinicopatológicos. Existen varias plataformas genómicas comercializadas cuyo significado pronóstico ha sido validado. MammaPrint® predice el riesgo de recaída a 5 años en pacientes con cáncer de mama con RE positivos y HER2 negativo que han sido tratadas con terapia endocrina (TE) durante 5 años (4,5). Oncotype DX® predice el riesgo de recaída a 9 años en pacientes con cáncer de mama con RE positivos y HER2 negativo que han sido tratadas con TE durante 5 años (6-10). Prosigna® y EndoPredict® predicen el riesgo de recaída a 10 años y de recaída tardía (5-10 años) en pacientes con cáncer de mama con RE positivos y HER2 negativo que han sido tratadas con TE durante 5 años (11-16).

La TE adyuvante mejora la supervivencia los estadios iniciales de CM luminal. La TE debe administrarse a todas las pacientes con estadios iniciales de un CM luminal independientemente de su edad, estatus menopáusico, de si han recibido o no QT adyuvante del nivel de expresión del RE o RP y/o del status de HER2. La administración de QT adyuvante en la enfermedad con RE+ HER2 negativa se recomienda en los tumores de alto riesgo definidos por sus características clinicopatológicas (T2-T4 y/o N2-3; la afectación linfvascular extensa, un Ki-67 elevado, baja expresión de RE, edad joven o estatus premenopáusico) o genómicas (*scores* intermedios y altos) (17).

Los resultados de los ensayos prospectivos aleatorizados han demostrado que la QT adyuvante no aporta beneficio sobre la TE en las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama luminal, sin afectación ganglionar y bajo riesgo genómico, definido como un *recurrence score* (RS) menor o igual a 25 cuando se utiliza Oncotype DX® o bajo riesgo cuando se utiliza MammaPrint® (18-20).

Los resultados preliminares del ensayo RxPonder, comunicado recientemente en San Antonio Breast Cancer Symposium, confirman que la QT adyuvante tampoco reduce el riesgo de recaída en las pacientes posmenopáusicas con 1 a 3 ganglios positivos y un RS por debajo de 25 (21).

Las plataformas genómicas también tienen valor pronóstico en las mujeres premenopáusicas, incluidas las menores de 40 años. La QT adyuvante asociada a la TE en las pacientes premenopáusicas con bajo riesgo genómico no aporta beneficio en reducción de riesgo, sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en las pacientes posmenopáusicas existe beneficio en las pacientes con riesgo intermedio, tanto en pacientes con ganglios negativos como en aquellas con 1 a 3 ganglios afectos (19,21).

La incorporación de los datos clínicos y patológicos a los datos genómicos mejora la capacidad pronóstica de las plataformas. Sparano y cols. han demostrado que la integración de la estratificación del riesgo clínico mejora la capacidad pronóstica y predictiva de Oncotype DX® en pacientes con ganglios negativos. La gran mayoría de pacientes con bajo riesgo clínico no se benefició de la QT sobre la base de su RS en el ensayo TAILORx, con la excepción de las pacientes de 50 años de edad o menos, que aún pueden beneficiarse de la quimioterapia si tienen un RS de 21 a 25 (22). De las 6615 pacientes de bajo riesgo clínico, solo 9 % tuvo un RS de más de 25 y recibieron QT adyuvante, aunque se desconoce el beneficio real de la QT en este subgrupo. En el ensayo MINDACT, no se obtuvo beneficio con la QT en un grupo similar de pacientes (23).

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATAS A NUEVAS TERAPIAS

Históricamente, los avances en el tratamiento del CM avanzado han precedido a los avances posteriores en el entorno adyuvante. Los inhibidores de CDK4/6 combinados con TE se han convertido en el tratamiento estándar de primera línea y segunda línea para pacientes con CM luminal avanzado por las mejoras observadas en la supervivencia libre de progresión (SLP) y también supervivencia global (SG), en los ensayos fase III que comparan inhibidores de CDK4/6 combinados con TE con la TE sola.

Los primeros resultados de varios ensayos clínicos fase III que evalúan el papel de tratamiento adyuvante de los inhibidores de CDK4/6 en combinación con TE *versus* TE han sido comunicados y publicados recientemente.

En el ensayo MONARCH-E (Tabla I), las pacientes que habían recibido 2 años de abemaciclib más TE estándar tenían un beneficio absoluto de reducción del riesgo de recaída de un 3,5 % que es estadísticamente significativo y clínicamente muy relevante (24).

En otros dos ensayos con palbociclib con diseños diferentes (Tabla I) el riesgo de recaída fue similar al de la TE con una mediana de seguimiento de 24 meses (en el ensayo PALLAS (25) y con una mediana de seguimiento de 43 meses (en el ensayo PENELOPE-B (con 1 año de tratamiento) (26).

Los principales argumentos utilizados para explicar las diferencias entre los estudios son la administración continua del abemaciclib y su potencia inhibitoria sobre CDK4 y CDK6 frente al tratamiento con descanso del palbociclib o la discontinuación del tratamiento por efectos secundarios requerida en el ensayo PALLAS, que supuso que un 42,2 % de las pacientes no completarían el tratamiento. Aunque este argumento pierde peso porque la adherencia en el ensayo PENELOPE-B fue mucho mayor y tampoco detectó diferencias. Por último, cabe argumentar también las diferencias en la definición de pacientes de alto riesgo de la población de pacientes incluida en cada estudio (Tabla I).

La inclusión de una población de pacientes con mayor riesgo de recaída temprana acorta el tiempo para ver diferencias y mejora el poder del estudio para detectar diferencias (MONARCH-E).

Los resultados de estos estudios tras un período de seguimiento mayor y de los que están todavía en marcha ayudarán a definir el papel de los inhibidores de CDK4/6 en la adyuvancia, sin embargo, es necesario incorporar biomarcadores para definir mejor las poblaciones de riesgo.

Ninguna de las plataformas genómicas disponibles se ha desarrollado para seleccionar pacientes para otros tratamientos que no sean la TE o la QT. El ensayo NATALEE ha incorporado las plataformas como criterios de selección lo que permitirá validar su papel como marcador predictivo de respuesta a estos nuevos tratamientos.

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS
COMO BIOMARCADORES DE RESPUESTA

El tratamiento neoadyuvante permite monitorizar “in vivo” la respuesta al tratamiento, identificar factores biomarcadores y permite valorar nuevos fármacos o alternativas de tratamiento de forma más rápida que los ensayos de tratamiento adyuvante.

En los subtipos triple negativo y HER2, la respuesta completa patológica (RCp) es un buen marcador subrogada de supervivencia (27). Sin embargo, el diseño de estudios de neoadyuvancia en el CM luminal supone un desafío por la falta de marcadores surogados de respuesta validados.

Los CM con RE+/HER2-, presentan tasas bajas de RCp (< 10 % para los grados 1-2, ~ 15 % para el grado 3) tras la QT (28,29), pero también después de TE neoadyuvante (NET). La tasa de RCp tras NET varía entre 1-17 %, dependiendo de la duración del tratamiento. Además, estas RCp tampoco son un buen marcador de supervivencia en las pacientes que reciben NET.

La necesidad de disponer de un objetivo que evaluará correctamente la respuesta a la NET ha llevado a utilizar otros marcadores como los cambios de Ki-67 tras dos semanas de tratamiento o el PEPI *score* que estiman la enfermedad residual tras NET.

Los niveles de expresión de Ki-67 durante el tratamiento reflejan la capacidad de la TE para suprimir la proliferación tumoral (30,31). Un Ki-67 alto tras el tratamiento se correlaciona con mayor riesgo de recaída.

TABLA I
DEFINICIONES DE ALTO RIESGO EN ENSAYOS DE ADYUVANCIA CON INHIBIDORES DE CICLINAS

| <i>Nombre del estudio</i> | <i>n</i> | <i>Población: definición de alto riesgo</i> |
|---------------------------|----------|--|
| PALLAS | 5796 | Mujeres pre y posmenopáusicas y hombres Estadios II-III, RE+/HER2+ |
| MONARCH-E | 4580 | ≥ 4 N+ o 1-3 N+ y grado 3, T ≥ 5 cm o Ki-67 ≥ (central) |
| PENELOPE-B | 1250 | Enfermedad residual invasiva tras neoadyuvancia en mama o axila y CPS-EG score ≥ 3 o 2 y pN+ |
| NATALEE | 5000 | Estadios IIB o III o estadio IIAN0 IIAN1 y grado 3 o grado 2 y Ki-67 ≥, Oncotype DX® ≥ 26, Prosigna®/MammaPrint®/EndoPredict® de alto riesgo |
| CPS-EG | | |

La evidencia de esta afirmación se basa en los resultados de varios ensayos clínicos. El ensayo IMPACT (32) que compara anastrozol, tamoxifeno y la combinación de ambos durante 12 semanas, el ensayo P024 (33) comparando letrozol y tamoxifeno durante 4 meses y el ensayo ACOSG Z1031 (34), que comparó letrozol, anastrozol y exemestano durante 4 meses. La expresión de Ki-67 a las 2 semanas en IMPACT, a las 16 semanas en P024, y a las 2 a 4 semanas en ACOSOG Z1031, fue predictiva de supervivencia libre de progresión (SLP) en el análisis multivariante, pero no lo fue el Ki-67 pre-tratamiento. En el ensayo IMPACT, cuando se introdujo en el análisis el cambio en Ki-67 con el tratamiento, en lugar de la puntuación absoluta del Ki-67 a las 2 semanas, el cambio en Ki-67 con la NET como marcador de SLP. Por tanto, el nivel absoluto de Ki-67 tras un tiempo de NET es un biomarcador útil con pronóstico y capacidad predictiva porque integra tanto la tasa proliferativa intrínseca como la respuesta a la terapia endocrina. El valor de Ki-67 a las 2-4 semanas de tratamiento es el marcador más utilizado para evaluar la respuesta a la NET. Un Ki-67 > 10 % después de 2 o 4 semanas de TE identifica de forma temprana a las pacientes que no responden a la NET y que tienen mayor riesgo de recaída.

Es interesante destacar que la correlación entre la disminución de Ki-67 y la mejora de las tasas de SLP en los ensayos P024 e IMPACT refleja perfectamente los resultados de los ensayos BIG 1-98 (35) y ATAC (36) que valoraron en adyuvancia la superioridad de los inhibidores de aromatasa sobre tamoxifeno en pacientes posmenopáusicas. Por el contrario, la ausencia de diferencia en términos de la disminución de Ki-67 entre letrozol y exemestano en el ensayo ACOSOG Z1031 también podría haber predicho los resultados negativos del ensayo MA27.

En el estudio P024, además de Ki-67, el tamaño del tumor, el número de ganglios linfáticos axilares efectos y la expresión de RE medidos en la pieza quirúrgica después de NET, se asociaron también con el pronóstico a largo plazo. Este análisis sirvió para desarrollar el PEPI *score*, un biomarcador pronóstico que diferencia entre enfermedad sensible y resistente en función del riesgo de recaída. Pacientes con puntuación PEPI 0, tienen un riesgo muy bajo de recaída (< 4 % a los 5 años) con TE sola.

Se demostró también una correlación entre los niveles de tratamiento de Ki-67 y la puntuación PEPI: pacientes con Ki-67 > 10 % después de 2 a 4 semanas de TE con inhibidor de aromatasa tiene una probabilidad entre el 0 % y el 5 % de lograr un PEPI 0 en el momento de la cirugía (29). Finalmente, la probabilidad de un PEPI 0 es mayor para pacientes con luminal A (27 %) que luminales B (10 %).

La utilidad clínica del Ki-67 y del PEPI *score* ha sido evaluada en varios estudios ensayos clínicos. El ensayo

POETIC es un ensayo fase III diseñado para confirmar el beneficio en la reducción de riesgo de recaída del tratamiento neoadyuvante con un inhibidor de aromatasa durante 2 semanas (37). El estudio incluyó pacientes post-Ki-67 menopáusicas con CM con RE+ que fueron aleatorizadas para recibir 2 semanas de NET con inhibidor de aromatasa e IA posoperatoria frente a ningún tratamiento neoadyuvante. El objetivo principal del estudio fue el momento de la recaída y el secundario fue el Ki-67 al inicio del estudio y después de 2 semanas de IA. Pacientes con Ki-67 basal bajo presentaron una tasa de recurrencia a 5 años de 4,3 %. Las pacientes con Ki-67 basal ≥ 10 % que lograron una disminución de Ki-67 a las 2 semanas también tuvieron un buen pronóstico con una tasa de recaída a los 5 años del 8,4 %. Pacientes con un Ki-67 alto a las 2 semanas tenían una tasa de recaída a los 5 años del 21,5 % por lo que los autores consideran que deben ser candidatas a quimioterapia y/o nuevos tratamientos.

Las plataformas genómicas fueron diseñadas inicialmente como herramientas pronósticas y para predecir el beneficio de la QT adyuvante en el contexto de la enfermedad precoz luminal. Una puntuación alta en una firma genómica se correlaciona con peor pronóstico y mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante, pero, también con mayor tasa de RCp en pacientes tratadas con QT neoadyuvante (38-40). Una puntuación genómica alta se asocia con tumores con alta tasa de proliferación y mayor grado, factores son predictivos de respuesta a QT, pero a la TE.

Las plataformas genómicas tienen buena correlación entre las biopsias primarias y los especímenes quirúrgicos. Por ello podrían ser útiles para seleccionar el mejor tratamiento neoadyuvante, estratificar pacientes en los ensayos clínicos o, incluso, considerar los cambios pre- y posquirúrgicos como objetivo en los ensayos clínicos con TE y/o nuevas dianas.

Varios estudios han analizado la correlación del riesgo genómico, evaluado con diferentes plataformas, con los parámetros clásicos de respuesta del tratamiento neoadyuvante (clínica, patológica y tasa de cirugías conservadoras). La eficacia de la NET es mayor en las pacientes con una puntuación genómica baja (41-44) (Tabla II).

UTILIDAD DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS EN EL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS

Los resultados obtenidos en la enfermedad metastásica con terapias dirigidas encaminadas a revertir la resistencia hormonal combinadas con NET han generado el racional para el diseño de ensayos clínicos en el contexto de la neoadyuvancia, aunque los resultados han sido dispares en función de los fármacos utilizados.

La terapia neoadyuvante con inhibidores de PI3K o inhibidores de EGFR combinados con inhibidores de la aromatasa no han obtenido los resultados esperados en base a los datos de la enfermedad avanzada (45,46). La combinación de NET con inhibidores de mTOR como everolimus frente a letrozol durante 4 meses como tratamiento neoadyuvante consigue una reducción de Ki-67 mayor, sin diferencias en pCR, siendo mucho más tóxica la combinación (47).

La adición de inhibidores de CDK4/(palbociclib, ribociclib y abemaciclib) a la NET se ha estudiado en 6 ensayos clínicos, y sus resultados son similares (48-53). El estudio MONALEESA-1 es un ensayo fase II que comparó los resultados de Ki-67 después de 14 días de tratamiento con letrozol o letrozol + ribociclib, observando una reducción mucho mayor con la combinación, así como una expresión disminuida de genes de cinasa dependientes de ciclina D.

TABLA II
EFICACIA DE LA NET EN RELACIÓN CON EL SCORE
GENÓMICO

| <i>Estudio</i> | <i>n</i> | <i>Tasa de respuesta clínica</i> | <i>Tasa de respuesta patológica</i> |
|---|----------|--|---|
| <i>Oncotype</i> | | | |
| TransNEOS | 295 | Bajo: 54 % Intermedio: 42 % Alto: 22 % | NR |
| JFMC34-0601 Ueno et al. | 64 | Bajo: 59 % Alto: 20 % | NR |
| Akashi-Tanaka et al. | 43 | Bajo: 64 % Intermedio: 31 % Alto: 31 % | NR |
| Bear et al. Low RS < 11 Inter RS 11-25 | 30 | Bajo: 83 % Intermedio: 50 % | pCR RS bajo: 8,3 % RS intermedio: 6 % |
| <i>EndoPredict</i> | | | |
| ABCSG-34 | 83 | | RCB0-I MS bajo MS alto |

NR: no reportado; pCR: pathological complete response; MS: score molecular de 12 genes. Si no se especifica, bajo RS < 18 y alto RS ≥ 31.

En los ensayos que combinaron palbociclib o abemaciclib con NET (NeoPaAna, PALLET y NeoMONARCH-E), se observó una mayor detención del ciclo celular en el brazo de ciclinas CDK4/6, aunque no se obtuvo beneficio en pCR. Los ensayos neoPAL y CORALLEEN compararon la combinación de letrozol con palbociclib (NeoPAL) o ribociclib (CORALLEEN) con diferentes regímenes de QT. El ensayo NeoPAL comparó letrozol + palbociclib durante 19 semanas o QT neoadyuvante con antraciclinas y taxanos. Aunque la pCR y la reducción de Ki-67 fue ligeramente mayor en el brazo de QT, la puntuación PEPI 0 fue mayor en el subgrupo letrozol-palbociclib. En el ensayo CORALLEEN las pacientes fueron aleatorizadas a recibir letrozol-ribociclib durante 6 meses o QT neoadyuvante. El objetivo principal fue evaluar la proporción de pacientes con bajo riesgo (ROR) según PAM50 tras la cirugía. Es importante destacar que la mayoría de las pacientes tenían un ROR basal alto (85 % y 89 %) y que en el momento de la cirugía el 46,9 % de las pacientes del grupo de ribociclib-letrozol y el 46,1 % (32,9-61,5) de las pacientes del grupo con QT tenían un ROR bajo.

Recientemente se han comunicado los resultados del ensayo ADAPT HR+/HER2- (NCT01779206) trial (54). En el momento del diagnóstico las pacientes son asignadas a una categoría de riesgo basada en el RS y la afectación ganglionar. El grupo de alto riesgo (N2-3, RS > 26) recibió QT neoadyuvante. El grupo de bajo riesgo (N0-1, RS ≤ 11) recibió NET solo o cirugía seguida de TE adyuvante. Las pacientes de riesgo intermedio (N0-1, RS 12-25) recibieron TE durante 2 semanas; las pacientes con un Ki-67 ≤ 10 % a las 2 semanas continuó con TE hasta completar 3 meses, mientras que aquellas que tenían un Ki-67 > 10 % recibieron QT. El objetivo principal del estudio fue la SLP a 5 años.

La SLP a los 5 años de las pacientes con RS de 0-11 fue similar a las de RS 12-25 que respondieron la TE neoadyuvante (93,9 % vs. 92,6 %) y también la supervivencia global a 5 años (98 % vs. 97,3 %). La SLP fue similar independientemente de la edad o la afectación ganglionar, salvo en el subgrupo de pacientes con RS de 12 a 25 que respondieron a la TE preoperatoria pero que tenían 3 ganglios afectados. En este grupo la SLP fue del 75,9 %.

Las plataformas genómicas se han incluido como herramienta para el *screening* de pacientes en varios ensayos clínicos de NET en combinación con terapias dirigidas (Tabla III). El ensayo NCT03900637 trial, utiliza MammaPrint® y aleatoriza a las pacientes con RE + no candidatas a cirugía conservadora a QT neoadyuvante o NET. Oncotype DX® se utiliza en el ensayo DxCARTEs para la selección de pacientes candidatas a NET con letrozol o letrozol con palbociclib. Algunos de estos estudios, CARABELA y DXCARTEs han incorporado la infraestadificación molecular como “end point” para valorar la eficacia de estos tratamientos y profundizar en los mecanismos de resistencia.

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS CON NET EN MARCHA QUE INCORPORAN SCORES GENÓMICOS

| Estudio | n | Fase | Ramas | Objetivo primario | Objetivo secundario |
|------------------------|--|----------|--|---|--|
| NCT 03900637 | RE+/HER2 neg. Estadio I-IIIa. No candidatas a CC | Fase II | MammaPrint® de alto riesgo: NCT x 4, seguido de docetaxel x 4 MammaPrint® de bajo riesgo: letrozol ± LHRH, 16-24 semanas | Tasa de conversión a cirugía conservadora | pCR. CRR. Tasa de reducción del tamaño tumoral. DFS. IBTR. BluePrint® |
| NCT04298393 (CARABELA) | RE+/HER2 neg Estadio IIA-B, IIIA-B Cirugía posible | Fase II | Brazo A: adriamicina 60 mg/m ² y ciclofosfamida 600 mg/m ² (AC) cada 21 días, 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m ² , 12 semanas o docetaxel 100 mg/m ² cada 3 semanas, 4 ciclos. Brazo B: letrozol + abemaciclib ± LHRH | RCB | Cambios en Ki-67. RCB 0-I vs. RCB II vs. III PEPI score. IEFS. Infraestadificación molecular en los grupos de alto riesgo genómico |
| NCT03819010 (DxCARTES) | T > 2 cm Ki-67 ≥ 20 % | Fase II | RS 18-25 letrozole + palbociclib neoadyuvante, 24 semanas. RS 26-100 letrozol + palbociclib neoadyuvante, 24 semanas | Diferencia en RS pre- y postratamiento | Cambios moleculares. Tasa de concordancia entre RCB y pCR |
| NCT 03969121 | T > 15 mm Ki-67 ≥ 14 % | Fase III | Brazo A: IA + palbociclib + OFS. Brazo B: AI + OFS | PEPI score. EPIclin score | cCR. Cambios en Ki-67. pCR. Tasa de cirugía conservadora |

cCR: respuesta clínica completa; CRR: tasa de respuesta clínica; FS: supervivencia libre de progresión; IBTR: recaída mama ipsilateral; IEFS: supervivencia libre de enfermedad invasiva; IA: inhibidor de aromatasas; OFS: supresión ovárica.

CONCLUSIONES

El concepto de tratamiento adyuvante adaptado al riesgo ha adquirido importancia en todos los subtipos moleculares de CM (55). La información pronóstica y predictiva proporcionada por las plataformas genómicas, junto con factores clínico patológicos, en el CM luminal, es clave para adaptar el tratamiento adyuvante al riesgo en tumores luminales pN0-1. En un futuro próximo, el concepto de tratamiento adyuvante adaptado al riesgo incluirá la necesidad o no de QT, pero también la necesidad o no de nuevos tratamientos asociados a la TE, como los inhibidores de ciclinas. La información

de las plataformas genómicas puede ser de gran utilidad en este contexto para estratificar pacientes y evitar el sobretratamiento.

Las plataformas genómicas tienen buena correlación entre las biopsias primarias y las quirúrgicas. Por ello, pueden ser de utilidad para seleccionar el mejor tratamiento neoadyuvante o para estratificar pacientes en los ensayos clínicos. El desarrollo de mejores marcadores de respuesta a la TE combinada con nuevos tratamientos en el CM luminal es necesario para la selección de pacientes. Los cambios moleculares identificados por plataformas genómicas durante la TE neoadyuvante han demostrado su potencial utilidad como biomarcadores

de respuesta o para predecir la resistencia endocrina. Los estudios prospectivos proporcionarán más información sobre la utilidad de las plataformas genómicas y su validación como marcador para los nuevos tratamientos con TE.

CORRESPONDENCIA:

Ana Santaballa Bertrán
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: santaballa_ana@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al.; and Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541-57.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836e46.
- Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(26):2557-70.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
- 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;11:55-65.
- Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-34.
- Mamounas EP, Tang G, Paik S, Bachner FL, Liu Q, Jeong J-H, et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2012;30:(27 Suppl 1-1).
- Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, Recht A, Baehner FL, Shak S, et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:683-92.
- Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor positive invasive breast cancer and oncotype DX recurrence score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2017;163:303-10.
- Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:5222-32.
- Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinic-pathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014;25:339-45.
- Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez Knowles E, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015;26:1685-91.
- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783-90.
- Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant Recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-40.
- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783-90.
- Ayala de la Peña F, Andrés R, Garcia-Sáenz JA, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):18-30.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.
- Nitz U, Gluz O, Clemens M, et al.; West German Study Group Plan Investigators. West German Study Plan B Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:799-808.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
- Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder) Presented at SABCS 2020. Abstract GS3-00.
- Sparano JA, Cragger MR, Tang G, et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(6):557-64.
- Piccari M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88.
- Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987-98.
- Mayer EL, Dueck AC, Martin M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212-22.

26. Loibl S, Marme F, Martin M, et al. Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): first results from PENELOPE-B. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, virtual meeting, December 8-11, 2020. Abstract. Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9223/presentation/666>.
27. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
28. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-804.
29. Prat A, Galván P, Jimenez B, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using core needle biopsy samples with the Prosigna assay. *Clin Cancer Res* 2016;22:560-6.
30. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Tao Y, Llombart-Cussac A, Janicke F, et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res* 2003;63:6523-31.
31. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:951s-958s.
32. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-16.
33. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M, et al. West German Study Group Phase III Plan B Trial: first prospective outcome data for the 21 gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016;34:2341-9.
34. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: Clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOGZ1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-9.
35. Ruhstaller T, Giobbie-Hurder A, Colleoni M, Jensen MB, Ejlersen B, de Azambuja E, et al. Adjuvant Letrozole and Tamoxifen Alone or Sequentially for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:105-14.
36. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-41.
37. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
38. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7265-77.
39. Prat A, Galvan P, Jimenez B, Buckingham W, Jeiranian HA, Schaper C, et al. Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Core Needle Biopsy Samples with the Prosigna Assay. *Clin Cancer Res* 2016;22:560-6.
40. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A, Pellicane JV, Nash C, Murray M, et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann Surg Oncol* 2017;24:669-75.
41. Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, Saji S, Kuroi K, Sato N, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score(R) as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2014;19:607-13.
42. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast* 2009;18:171-4.
43. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: The TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173:123-33.
44. Bear HD, Wan W, Robidoux A, Rubin P, Limentani S, White RL, Jr., et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017;115:917-23.
45. Saura C, Hlaschek D, Oliveira M, et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1226-38.
46. Mayer IA, Prat A, Egle D, Blau S, Fidalgo JAP, Fasching PA, et al. Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer (NEO-ORB). *Clin Cancer Res* 2019;25(10):2975-87.
47. Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2630-7.
48. Ma CX, Gao F, Luo J, et al. NeoPalAna: neoadjuvant palbociclib, a cyclindependent kinase 4/6 inhibitor, and anastrozole for clinical stage 2 or 3 estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4055-65.
49. Hurvitz SA, Martín M, Press MF, et al. Potent cell cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, Phase 2 neoadjuvant study in HR+/HER2- breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):566-80.
50. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized phase ii study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial. *J Clin Oncol* 2019;37:178-89.
51. Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORAL-LEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):33-43.
52. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel P-E, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol [Internet]* 2018;(October):1-7. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/advancearticle/doi/10.1093/annonc/mdy448/5126820>
53. Curigliano G, Gómez Pardo P, Meric-Bernstam F, Conte P, Lolkema MP, Beck JT, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study. *Breast* 2016;28:191-8.
54. Harbeck N, et al. Endocrine therapy alone in patients with intermediate or high-risk luminal early breast cancer (0-3 lymph nodes), Recurrence Score <26 and Ki67 response after preoperative endocrine therapy: First efficacy results from the ADAPT HR+/HER2- trial (n=4,690). Presented at: 2020 Virtual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020. Abstract GS4-04.
55. Harbeck N. Risk-adapted adjuvant therapy of luminal early breast cancer in 2020. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021;33(1):53-8.