

FUTURO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA LUMINAL

FUTURO Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA LUMINAL

10.20960/revcancer.00028

07/12/2023

FALTAN LAS PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL Y EN INGLÉS
DUDA EN TEXTO: ¿ES CORRECTO “variantes RH-7”?

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal HER2+

Future and clinical research lines of HER2+ luminal breast cancer

Ana Santaballa Bertrán, Julio Linares Díaz

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

El cáncer de mama HER2 positivo es una entidad biológica muy heterógena. Parte de esta heterogeneidad se debe al estatus del RE. Los datos de los estudios de neoadyuvancia con quimioterapia y bloqueo HER2 avalan la hipótesis de que el estatus del RE influye en la respuesta al bloqueo HER2, ya que todos los estudios muestran tasas de respuestas completas patológicas inferiores en los tumores HER2 positivos con RE positivos comparadas con las que se obtienen en los tumores con RE negativos. A pesar de la escasa sensibilidad a la quimioterapia que vemos en neoadyuvancia y a las diferencias biológicas conocidas, las recomendaciones de tratamiento para los tumores luminales HER2 positivos siguen siendo la quimioterapia combinada con terapia anti-HER2.

En esta revisión detallamos las principales estrategias de investigación centradas en los tumores luminales HER2. Estas líneas se centran en el desescalado de la quimioterapia y en el bloqueo conjunto de la vía HER2 y de la vía de RE. Para ello utilizan el bloqueo HER2 más efectivo (doble bloqueo, introducción de nuevas terapias anti-HER2) y las mejores terapias para el bloqueo de la vía endocrina (introducción de ciclinas o inhibidores de PI3K combinados con terapia endocrina).

ABSTRACT

HER2-positive breast cancer is biologically very heterogeneous. Hormone receptor (HR) status might be responsible of this heterogeneity. Data from neoadjuvant trials with chemotherapy and HER2 therapy support the hypothesis that, in HER2-positive tumours, the HR status influences response to anti-HER2-based therapy. In all of these studies the rate of pathological complete responses is lower in HR positive tumors than in HR negative ones. However, current guidelines are the same for tumors with HR positive and HR negative and include chemotherapy in the treatment, although luminal HER2-positive tumors respond less to chemotherapy.

In this paper, we review the most important clinical trials in luminal HER2-positive tumours. De-escalate chemotherapy and targeting simultaneously HER2 and HR pathway, using the best HER2 blockade (dual blockade, new drugs) and the best endocrine therapies (introducing cyclins or PI3K inhibitors) are the main strategies to test in these trials.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama luminal HER2+ representa el 10 % de los casos de cáncer de mama. En estos tumores, la coexpresión de los receptores hormonales y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 activa mecanismos interactivos que influyen en la señalización celular y afectan a la respuesta del tumor a terapias dirigidas que actúan tanto en la vía de HER2 como en la de los receptores hormonales (Fig. 1).

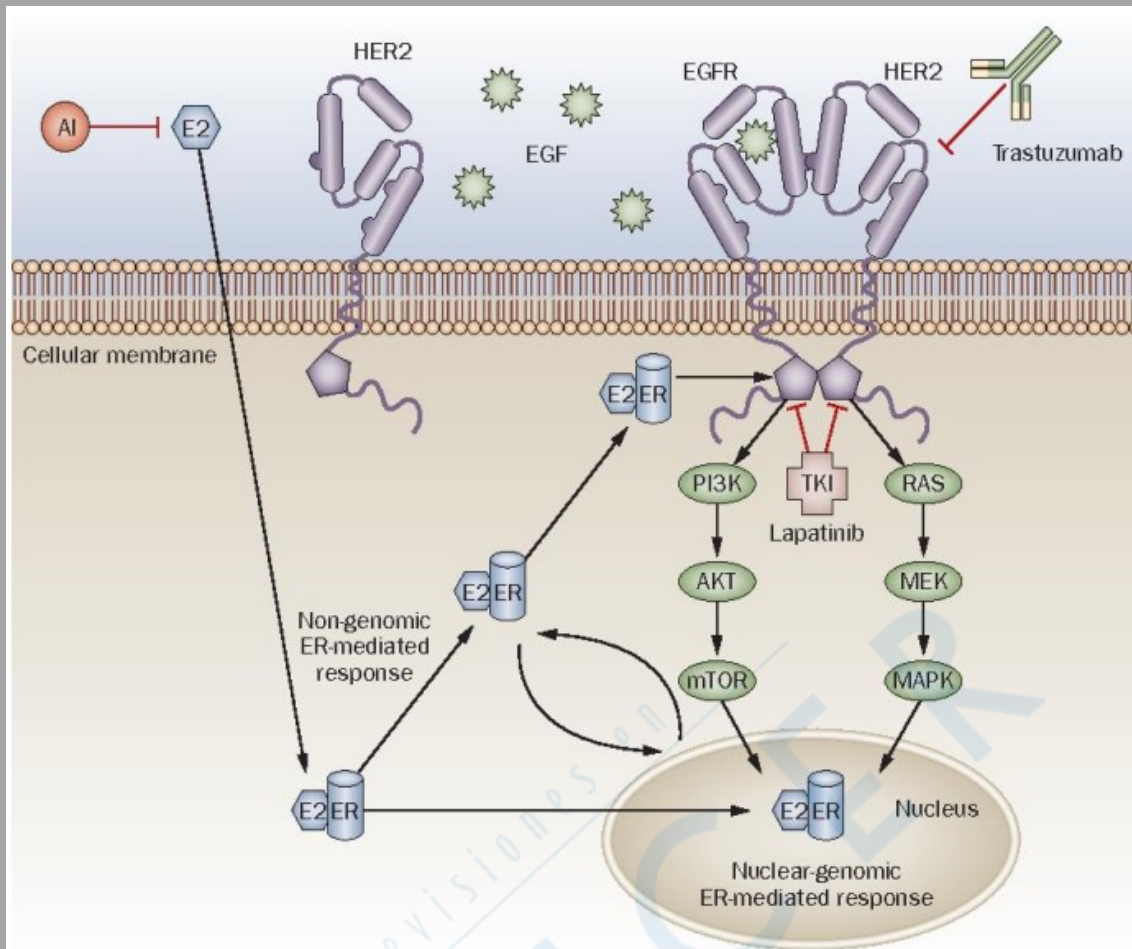


Figura 1. Interacción entre la vía HER2 y la del RE (1).

¿ES EL CÁNCER DE MAMA LUMINAL HER2+ UNA ENTIDAD DIFERENTE?

Desde la perspectiva biológica, los tumores HER2 presentan distintos niveles de heterogeneidad en cuanto a la intensidad de expresión de los receptores hormonales. Analizando los subtipos moleculares intrínsecos, el 66 % son de tipo luminal A o B en los tumores RH+ / HER2+, lo que indica una dependencia del RE. Sin embargo, alrededor del 75 % de los tumores HR- / HER2+ son HER2 enriquecidos, mientras que solo el 10 % corresponden a tumores luminales A o B (2).

Asimismo, el microambiente inmunológico a nivel tumoral puede variar de acuerdo con la expresión de los RH en los tumores HER2. El estudio realizado por Dieci y cols. mostró que los niveles de TILs (*tumor infiltrating lymphocytes*) son inferiores en tumores HER2+,

que también expresan receptores hormonales, en comparación con los tumores RH- / HER2+ (3). Griguolo y cols. realizaron una caracterización del microambiente inmune y la dinámica de respuesta al tratamiento neoadyuvante con lapatinib-trastuzumab en pacientes del estudio PAMELA. Evaluaron la composición, la distribución espacial y la actividad inmune en los subtipos HER2+ con RH positivo o negativo. En la muestra analizada, la densidad de células inmunitarias era significativamente mayor en los tumores RH- en todas las ubicaciones del estroma peritumoral y se identificó una diferencia en los niveles de TILS a los 15 días de tratamiento en la población RH- (4).

Los resultados de Barroso-Sousa y cols. demostraron que los diferentes subtipos de cáncer de mama presentan una carga tumoral mutacional variable, que es mayor para los tumores HR- / HER2- que para los tumores HR+. La alta carga tumoral mutacional se asoció con una mayor expresión de neoantígenos, una mayor infiltración de linfocitos y una mejor respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario (5).

Por último, otra diferencia genética asociada a la expresión de RH es la mutación en el gen *PIK3CA*. Según el estudio de Guarneri y cols., esta mutación es más frecuente en tumores RH+ que en tumores RH- (23,5 % frente a 17,4 %, $p = 0,057$). En cuanto a los subtipos moleculares, la mutación *PIK3CA* es más común en el subtipo luminal A (22/86, 26 %) y en el subtipo HER2 enriquecido (49/232, 21 %). Aunque la mutación de *PIK3CA* no demostró ser un factor pronóstico en el estudio ShortHER, los pacientes con esta mutación que presentan el subtipo molecular HER2 enriquecido tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con los pacientes *PIK3CA wild type* (6).

Estas diferencias biológicas confieren un patrón pronóstico distinto y proporcionan una sensibilidad diferente al tratamiento. En los estadios tempranos de la enfermedad HER2+, los pacientes RH+ presentan un mejor pronóstico a cinco años de seguimiento en

comparación con los tumores RH-. No obstante, los tumores RH+ tienen un mayor riesgo de recaída (7).

IMPPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER DE MAMA LUMINAL HER2+

Se ha demostrado de manera consistente en diferentes estudios que los tumores RH+ / HER2+ presentan una menor respuesta patológica completa (RPC) al tratamiento neoadyuvante en comparación con las **variantes RH-⁷**. En los tumores con RH+ la tasa de RPC no supera el 50 % en los estudios con mayores tasas de respuesta, mientras que en los tumores con RE- puede llegar a superar el 80 % en los estudios que combinan quimioterapia y doble bloqueo anti HER2 (Tabla I).

Tabla I. Diferencias en tasa de RPC tras tratamiento neoadyuvante con terapia anti-HER2 según estado de RH (8-16)

	Ensayo clínico	Terapia anti-HER2 utilizada	RPC en tumores RH+	RPC en tumores RH-
Quimioterapia + terapia dual anti-HER2	NeoSphere (8)	Pertuzumab + trastuzumab	26 %	63 %
	NeoALTTO (9)	Lapatinib + trastuzumab	42 %	61%
	CALGB 40601 (10)	Lapatinib + trastuzumab	42 %	77 %
	CHERLOB (11)	Lapatinib + trastuzumab	36 %	59 %
	TRYPHAENA (12)	Pertuzumab +	46-50 %*	65-84 %*

		trastuzuma b		
	NSABP B-41 (13)	Lapatinib + trastuzuma b	55 %	70 %
	TRAIN-2 (14)	Pertuzumab + trastuzuma b	51-55 %	84-89 %
Terapia dual anti- HER2 sin quimioterapia	NeoSphere (8)	Pertuzumab + trastuzuma b	5,9 %*	27,3 %*
	TBCRC-006	Lapatinib + trastuzuma b (+ TE si RH+)	21 %*	36 %*
	PAMELA (16)	Lapatinib + trastuzuma b (+ TE si RH+)	18,2 %*	43,2 %*

*Respuesta completa en la mama.

Esta variabilidad en la evolución clínica también se ha evidenciado en el escenario metastásico y con la utilización de diferentes tratamientos anti-HER2.

El estudio CLEOPATRA fue un ensayo de fase III, aleatorizado y doble ciego que comparó el tratamiento de primera línea con pertuzumab/placebo en combinación con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2+. La terapia combinada con pertuzumab mejoró significativamente la SG, la SLP y la duración de la respuesta al tratamiento. Este beneficio era más pronunciado en

las pacientes con tumores RH- / HER2+ que en las pacientes RH+ / HER2+ tanto en SG (HR 0,61 frente a 0,71) como en SLP (HR 0,64 frente a 0,73) (17).

El estudio PERUSE fue un ensayo de fase IIIb, multicéntrico, abierto y de una sola rama que evaluó la seguridad y la tolerabilidad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano (docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o con recidiva local. Con una mediana de seguimiento de 5,7 años, demostraron que la mediana de supervivencia global en las pacientes con tumores con RH+ era de 66,7 meses (62,4-77,3) en comparación con 60,2 meses (52,3-67,7) en las pacientes con tumores con RH- (18).

El estudio NALA fue un ensayo de fase III, aleatorizado, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de neratinib con capecitabina frente a lapatinib con capecitabina en mujeres con cáncer de mama avanzado HER2 positivo que habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab y taxanos. Los análisis de SLP según el estado del RH mostraron un mayor beneficio de la combinación con neratinib en las pacientes HR- (6,97 frente a 4,17; HR = 0,42, 0,308-0,570) que en las pacientes HR+ (5,09 frente a 5,91; HR = 1,084, 0,841-1,398) (19).

Por otra parte, el estudio SOPHIA era un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó la combinación de margetuximab con quimioterapia contra trastuzumab con quimioterapia en pacientes que habían progresado a 2 o más líneas de tratamiento anti-HER2 y a 1-3 líneas de tratamiento de enfermedad avanzada. Los objetivos secuenciales primarios del estudio fueron la SLP y la SG. Margetuximab mejoró la SLP, con una reducción del riesgo relativo del 24 % (5,8 frente a 4,9 meses, HR = 0,76), y también se observó beneficio en la supervivencia global (21,6 frente a 19,8 meses, HR = 0,89). El análisis por subgrupos según el estado del RH demostró que no había beneficio de la combinación con

margetuximab en la población RH+ con una HR = 0,88 (0,64-1,19) (20).

Finalmente, el estudio KATE-2 era un ensayo de fase II, aleatorizado, multicéntrico y doble-ciego que comparaba la combinación de T-DM1 con atezolizumab/placebo en pacientes con cáncer de mama HER2+ que habían recibido tratamiento previo con trastuzumab y taxanos. La mediana de SLP para la combinación con atezolizumab fue de 8,2 meses frente a 6,8 meses con placebo, aunque el análisis por subgrupos no mostró beneficios estadísticamente significativos según el estado de HR o PDL1 (21).

Además de la variabilidad en la respuesta al tratamiento, la variabilidad en la expresión de los receptores hormonales también tuvo impacto en la presentación y en la evolución clínica. Las pacientes con tumores RE+ / HER2+ presentan una menor probabilidad de presentar una recaída a nivel óseo y mayor probabilidad de presentar una recaída a nivel cerebral que con los tumores RE- / HER2+.

En un análisis retrospectivo de Darlix y cols., en el que se incluyeron 16 703 pacientes con cáncer de mama metastásico, la incidencia acumulada de metástasis de SNC a los 12 meses tras el diagnóstico metastásico inicial era de 16,8 % (IC 95 %, 15,0-18,8) para los tumores RH+ / HER2+ y de 32,4 % (IC 95 %, 29,7-35,4) para los tumores RH- / HER2+. Esta incidencia acumulada se mantuvo con una diferencia similar a los 24 meses, con un 29,2 % (IC 95 %, 26,8-31,8) y un 49 % (IC 95 %, 45,7-52,5), respectivamente. La proporción de pacientes que presentaba metástasis cerebrales al diagnóstico de la enfermedad avanzada también difería según el estado del receptor hormonal, con un 9,2 % de las pacientes HR+ / HER2+ y un 17,0 % de las pacientes HR- / HER2+ (22).

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA LUMINAL HER2+

En la actualidad, las guías clínicas incluyen el uso de terapia endocrina y preferiblemente el doble bloqueo anti-HER2 como una opción del tratamiento de mantenimiento en cáncer de mama metastásico tras una inducción con quimioterapia (23,24).

Dada la escasa quimiosensibilidad que muestran los tumores RE+/HER2-, desescalar la quimioterapia y revertir mecanismos de resistencia al bloqueo HER2 han sido los pilares en los que se basan las líneas de investigación en el cáncer de mama luminal HER2 y que detallamos a continuación.

Enfermedad avanzada

Terapia hormonal y doble bloqueo anti-HER2

La preguntas clínicas planteadas en este contexto fueron si el doble bloqueo combinado con hormonoterapia era mejor estrategia que lo que conseguíamos con hormonoterapia y bloqueo con un solo fármaco y si sería posible desescalar la quimioterapia y tratar a estas pacientes solo con terapia hormonal y bloqueo HER2.

El estudio PERTAIN evaluó la terapia dual anti-HER2 con trastuzumab-pertuzumab en combinación con anastrozol (rama A) frente al tratamiento con trastuzumab en combinación con anastrozol (rama B). Los pacientes podían recibir quimioterapia de inducción con paclitaxel o docetaxel antes del inicio de la terapia endocrina según el criterio del investigador. La mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar (ITT) fue superior en la rama del doble bloqueo frente a la rama de trastuzumab (21 meses frente a 16 meses, HR = 0,7; IC 95 %; 0,5-0,9, $p = 006$). También fue superior en el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia de inducción (25).

El estudio ALTERNATIVE era un estudio de fase III que evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con un inhibidor de aromatasa (IA) en combinación con trastuzumab, lapatinib o ambos. El estudio alcanzó su objetivo primario. Demostró una SLP superior en la combinación con doble bloqueo anti-HER2 con IA frente al tratamiento

con trastuzumab y IA (11 frente a 5,6 meses; HR = 0,62, 0,45-0,88; $p = 0,0063$) (26).

El estudio SYSUCC-002 era un estudio de fase III, abierto, aleatorizado, de no inferioridad, que comparaba el tratamiento con trastuzumab en combinación con terapia endocrina o quimioterapia. Aunque hubo un beneficio de SLP con una mediana de 19,2 frente a 14,8, respectivamente, esta no fue estadísticamente significativa (HR = 0,88; 0,71-1,09). El estudio cumplió su objetivo de no inferioridad y además demostró una menor prevalencia de toxicidad en la rama de combinación con terapia endocrina (27).

Asimismo, el estudio PERNETTA era un estudio de fase II que valoró el impacto en SG del tratamiento en primera línea con trastuzumab con pertuzumab asociado a terapia endocrina o quimioterapia, ambas ramas seguidas de tratamiento con T-DM1 a la progresión. Aunque la rama de combinación con terapia endocrina presentó una SLP inferior en primera línea, la SG a 2 años fue similar para los dos grupos con 76,2 % (68,4-82,9), asociando un perfil menos tóxico, pero sin impacto en la calidad de vida durante la primera línea de tratamiento (28).

Aunque estos datos sugieren que podrían utilizarse esquemas sin quimioterapia en este subtipo de cáncer de mama, las guías clínicas todavía siguen recomendando su uso en la mayoría de pacientes.

Combinaciones con terapias dirigidas que puedan revertir la resistencia al bloqueo anti-HER2

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de ciclina y bloqueo anti-HER2

Existen datos preclínicos que demuestran que la ciclina D1/CDK4 media en parte la resistencia a la terapia dirigida anti-HER2 y que puede ser revertida con el uso de inhibidores de CDK4/6. La inhibición de CDK4/6 no solo suprime la fosforilación de Rb, sino que también

reduce la fosforilación de TSC2 y, por lo tanto, atenúa parcialmente la actividad de mTORC1. Todo este proceso conlleva a una inhibición de la vía de las cinasas para EGFR y re sensibiliza al tumor para la terapia anti-HER2. Utilizando modelos murinos transgénicos, Goel y cols. demostraron que el tratamiento con inhibidores de CDK4/6 sensibiliza los xenoinjertos tumorales derivados de pacientes al tratamiento anti-HER2 y retrasa la recidiva tumoral en modelos transgénicos de cáncer de mama HER2+ (29). Estos datos son comparables con los obtenidos de modelos preclínicos tanto del trabajo de Finn y cols. como de Witkiewicz y cols., que demostraron actividad de la inhibición de ciclinas cinasas 4/6 en líneas celulares HER2+, por lo que esta combinación puede ser útil en líneas posteriores del tratamiento de la enfermedad avanzada (30,31).

Los estudios monarchER y PATRICIA son una prueba de concepto para demostrar que los datos preclínicos se confirman.

El estudio monarchER era un estudio de fase II que evaluó el tratamiento con abemaciclib junto a trastuzumab con o sin fulvestrant (ramas A y B, respectivamente) frente a trastuzumab con quimioterapia habitual (rama C) en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2+ que hubiesen recibido al menos dos líneas de tratamiento anti-HER2. Este estudio fue positivo para su objetivo primario de supervivencia libre de progresión, con una mediana de 8,3 meses con el tratamiento de trastuzumab con fulvestrant frente a 5,7 meses con el tratamiento con trastuzumab y quimioterapia. No se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión entre el tratamiento con trastuzumab en monoterapia o asociado a quimioterapia (32).

El estudio PATRICIA era un estudio de fase II prospectivo, abierto, multicéntrico, que evaluaba la combinación de palbociclib en combinación con trastuzumab en cáncer de mama avanzado HER2 en pacientes que habían recibido 2-4 líneas de tratamiento anti-HER2 previas. El estudio tenía tres cohortes. La cohorte A, que incluía pacientes con receptores de estrógenos (RE) negativos; la cohorte B1,

con RE positivos, y la cohorte B2, con RE positivos y además asociaba tratamiento con letrozol. Se utilizó la plataforma PAM50 para determinar el subtipo intrínseco (*basal-like*, HER2-E, luminal A y B, *normal-like*). Se reclutaron 71 pacientes ($n = 15$ en la cohorte A y 28 en cada cohorte B). La mediana de seguimiento fue de 42,3 meses (IC 34,7-54,8). La tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses (SLP6) en las cohortes A, B1 y B2 fue del 33,3 % (5/15), 42,8 % (12/28) y 46,4 % (13/28), respectivamente. La mediana de la SLP fue de 4,2 meses (IC 95 %, 0,7-6,7) en la cohorte A; de 6,0 meses (IC 95 %, 4,0-10,6) en la cohorte B1 y de 5,1 meses (IC 95 %, 3,7-9,1) en la cohorte B2. La enfermedad de tipo luminal, definida por la plataforma PAM50, se asoció con una SLP más larga en comparación con la enfermedad no luminal (10,6 frente a 4,2 meses; *hazard ratio* ajustado [HR] = 0,34; $p = 0,007$), pero no con mejor supervivencia global en comparación con la enfermedad no luminal (34,3 frente a 26,1 meses; HR ajustado = 0,753; $p = 0,365$) (33).

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de PI3KCA y terapia anti-HER2

La vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) es una vía intracelular activada en respuesta a la señalización del crecimiento, como el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y otras cinasas. Hace tiempo que se reconoce que la activación anormal de PI3K es uno de los principales impulsores oncogénicos del cáncer de mama, incluido el subtipo HER2+. Las mutaciones activadoras somáticas en el gen que codifica la subunidad catalítica alfa de PI3K (PIK3CA) están presentes en aproximadamente el 30 % de los tumores HER2+ en etapa temprana y generan resistencia terapéutica a múltiples agentes dirigidos contra HER2. Esta resistencia contra las terapias HER2 se ha demostrado tanto en modelos *in vitro* como en modelos *in vivo* tanto con anticuerpos monoclonales como con inhibidores de tirosina-cinasa (34).

El estudio B-PRECISE-01 es un ensayo clínico de fase Ib que incluye 62 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ con mutación de *PIK3CA* que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico. El estudio utiliza el inhibidor oral de *PIK3CA*, llamado MEN1611, en dos ramas: la primera, con la combinación de MEN1611 con fulvestrant y trastuzumab; la segunda, con la combinación de MEN1611 y trastuzumab. Los resultados preliminares actualizados en el congreso SABCs 2022 son sugestivos de actividad antitumoral importante, con respuestas parciales del 33,3 % y del 34,6 %, así como de enfermedad estable, del 40 % y del 65,4 %, para la primera y la segunda rama, respectivamente. Los datos preliminares reportaron una tasa de efectos adversos en torno al 20 % (35).

El estudio ALPHABET actualmente se encuentra reclutando pacientes para comparar la combinación de trastuzumab y alpelisib con o sin quimioterapia (vinorelbina, eribulina y capecitabina) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 con mutación en *PIK3CA* (36).

En la búsqueda de lograr resultados óptimos y esquemas de administración mejor tolerados para los pacientes, están llevándose a cabo diversos estudios comparativos entre inhibidores de tirosina-quinasa. Entre ellos, destaca un ensayo clínico que evalúa la combinación de tucatinib junto a palbociclib y letrozol (NCT 03054363), así como otro estudio que examina la combinación de pyrotinib (un inhibidor panHER) con trastuzumab y terapia endocrina (NCT 03910712). Asimismo, otros estudios buscan evaluar la eficacia de la combinación de ribociclib junto a trastuzumab, ya sea en combinación con letrozol (NCT03913234) o con terapia dual anti-HER2 con tucatinib (NCT 05319873).

Enfermedad precoz

En el contexto del cáncer de mama luminal HER2+ localizado, la mayoría de las terapias dirigidas contra HER2 se administran en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, los estudios de estrategias combinadas dirigidas a terapia

endocrina y HER2 sin quimioterapia funcionan más lentamente con tasas más bajas de PCR. Por lo tanto, el beneficio real de la terapia dirigida combinada puede estar en el entorno adyuvante, donde la terapia endocrina y anti-HER2 se administran juntas después de completar la quimioterapia. Además, la terapia adyuvante prolongada de ET / anti-HER2 puede proporcionar un beneficio adicional y en pacientes de mayor riesgo un tratamiento más prolongado puede ser una consideración importante.

TERAPIA HORMONAL Y TERAPIA ANTI-HER2

El uso de IA combinado con terapia anti-HER2 en el escenario neoadyuvante está explorándose actualmente. El estudio TRIO-US B-12 TALENT es un ensayo clínico de fase II que evalúa la seguridad y la eficacia de trastuzumab-deruxtecán solos o en combinación con anastrozol en pacientes con cáncer de mama con RH+ y HER2-*low* (1+ o 2+ / ISH- mediante IHC) con tumores operables mayores de 2 cm (cT2). Los resultados presentados en el congreso SABCS 2022 correspondían a la fecha de corte de datos en mayo del 2022. Estos resultados incluían 17 pacientes que habían completado los 8 ciclos previstos de tratamiento con trastuzumab-deruxtecán y 16 pacientes que habían completado los 6 ciclos previstos de tratamiento con trastuzumab-deruxtecán con anastrozol. Dentro de esta población analizada, la tasa de respuesta global fue del 75 % en el brazo de tratamiento con monoterapia, incluyendo 11 respuestas parciales y una respuesta completa. En el brazo de tratamiento en combinación, la tasa de respuesta global fue del 63 %, incluyendo 10 respuestas parciales y 2 respuestas completas (37).

Actualmente están llevándose a cabo diversos estudios para evaluar la eficacia del tratamiento perioperatorio con terapia endocrina junto con neratinib y trastuzumab (NCT 04886531), así como también para evaluar el uso combinado de trastuzumab y parezumab neoadyuvante seguido de nilatinib (un inhibidor de tirosina-cinasa panHER) como

tratamiento adyuvante (NCT 05760612), entre otros protocolos de investigación.

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de PI3KCA y terapia anti-HER2

Las mutaciones de *PIK3CA* se asocian con resultados inferiores en pacientes con cáncer de mama temprano HER2+. En los estudios NeoALTTO y NeoSphere, las mutaciones de *PIK3CA* se vincularon con bajas tasas de respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante y anti-HER2, con un 13-20 % de disminución absoluta en las tasas de respuesta completa en pacientes con tumores mutantes en *PIK3CA* frente a tumores *wild-type* (8,9,34).

En el estudio NeopHOEBE se evaluó la combinación de buparlisib/placebo, trastuzumab y paclitaxel en dos cohortes diferentes según su estado mutacional para *PIK3CA* y en cada cohorte una estratificación secundaria según el estado del receptor de estrógenos. Aunque se observó inicialmente una tendencia hacia una tasa de respuesta objetiva superior en la población RE+ a favor del buparlisib (68,8 % frente al 33,3 %; $p = 0,053$) y una disminución significativa del ki67 (75 % frente al 26,7 %; $p = 0,021$), el estudio se suspendió debido a la toxicidad hepática (38).

A pesar del papel clave de PI3K en varios tipos de tumores, el desarrollo de inhibidores de la vía PI3K eficaces y seguros sigue siendo un gran desafío. Los fármacos que se han probado presentan efectos *off-target* que conducen a toxicidades intolerables, resistencia a medicamentos mediante vías oncogénicas alternativas, mutaciones en los efectos posteriores dentro de la vía PI3K o inactivación de PTEN (34).

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de ciclina y bloqueo anti-HER2

El estudio NA-PHER2 exploró el tratamiento con trastuzumab, pertuzumab, fulvestrant y palbociclib. Se trataba de un ensayo de

fase II con 30 pacientes cuyo objetivo primario era la reducción de expresión de Ki67 a las 2 semanas del tratamiento y en la pieza quirúrgica, así como también valorar los cambios en la apoptosis basal y en la pieza quirúrgica. La mediana de expresión de Ki67 bajó del 31,9 % (desviación estándar [DE] 15,7) del basal al 12,1 % (DE 20,0; $n = 22$, $p = 0,013$) al momento de la cirugía. Un 27 % de los pacientes presentaron una respuesta patológica completa (IC 95 %, 12-46). Por lo tanto, esta estrategia podría ser una opción sin quimioterapia para los tumores triple positivos (39).

En esta misma línea de búsqueda de un tratamiento neoadyuvante sin quimioterapia y en relación con estudios moleculares de señalización, se encuentra en marcha el estudio TOUCH, que busca comparar el tratamiento neoadyuvante con combinación de palbociclib, letrozol, pertuzumab y trastuzumab en comparación con paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab. La hipótesis del estudio es que la combinación experimental sea más activa en los tumores RBSig LOW y que los tumores RBSig HIGH puedan requerir quimioterapia (40).

Actualmente se encuentra reclutando pacientes un estudio que busca evaluar la combinación del nuevo inhibidor de ciclinas dalpiciclib en combinación con exemestano, trastuzumab y pyrotinib (NCT 04997798).

CONCLUSIÓN

El cáncer de mama luminal HER2+ presenta una serie de particularidades biológicas y clínicas que influyen en la respuesta a los tratamientos y en la evolución de la enfermedad. La expresión de receptores hormonales y de HER2 está interrelacionada y proporciona una diana para terapias combinadas dirigidas. Además, se han identificado subgrupos de tumores luminales HER2+ con diferente sensibilidad al tratamiento, lo que sugiere la necesidad de una estratificación molecular que permita una selección más precisa de las terapias combinadas.

Actualmente están llevándose a cabo diversos ensayos clínicos para evaluar nuevas estrategias de tratamiento combinado, tanto en el entorno adyuvante como en el metastásico, que se centran en desescalar la quimioterapia y revertir resistencias con nuevas terapias dirigidas, como los inhibidores CDK4/6 y PIK3CA.

CORRESPONDENCIA:

Ana Santaballa Bertrán

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106

46026 Valencia

e-mail: santaballa ana@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés J, Saura C, Bellet M, et al. HER2 and hormone receptor-positive breast cancer-blocking the right target. *Nature Rev Clin Oncol* 2010;8(5):307-11.
2. Brandão M, Caparica R, Malorni L, et al. What Is the Real Impact of Estrogen Receptor Status on the Prognosis and Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer? *Clinical Cancer Research* 2020;26(12):2783-8.
3. Dieci MV, Conte P, Bisagni G, et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShorthER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(3):418-23.
4. Griguolo G, Serna G, Pascual T, et al. Immune microenvironment characterisation and dynamics during anti-HER2-based neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer. *Precision Oncology* 2021;5(1):1-12.
5. Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen O, et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31:387-94. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.010

6. Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. PIK3CA Mutation in the ShortHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2⁺ breast cancer: Association with prognosis and integration with PAM50 subtype. *Clinical Cancer Research* 2020;26(22):5843-51.
7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet* 2017;389(10075):1195-205.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32.
9. De Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): Survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1137-46.
10. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol* 2016;34(6):542-9.
11. Guarneri V, Dieci MV, Frassoldati A, et al. Prospective Biomarker Analysis of the Randomized CHER-LOB Study Evaluating the Dual Anti-HER2 Treatment with Trastuzumab and Lapatinib Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer. *Oncologist* 2015;20(9):1001-10.
12. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.

13. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183-92.
14. Van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1630-40.
15. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1726-31.
16. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(4):545-54.
17. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New Engl J Med* 2015;372(8):724-34.
18. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol* 2021;32(10):1245-55.
19. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3138-49.
20. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients with Pretreated ERBB2-Positive Advanced

Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):573-84.

21. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1283-95.
22. Darlix A, Louvel G, Fraisse J, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *British J Can* 2019;121(12):991-1000.
23. Metastatic Breast Cancer-ESMO. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/metastatic-breast-cancer>
24. Guidelines Detail. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
25. Arpino G, de la Haba-Rodríguez J, Ferrero JM, et al. Abstract PD3-02: Final analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of first-line pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2021;81(Suppl.4):PD3-02.
26. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade with Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination with an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women with HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2021;39(1):79-89.
27. Hua X, Bi XW, Zhao JL, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone

Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). Clin Cancer Res 2022;28(4):637-45.

28. Huober J, Ribi K, Weder P, et al. Pertuzumab (P) + trastuzumab (T) with or without chemotherapy both followed by T-DM1 in case of progression in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) - The PERNETTA trial (SAKK 22/10), a randomized open label phase II study (SAKK, UNICANCER, BOOG). Ann Oncol 2019;30:iii47.
29. Goel S, Wang Q, Watt AC, et al. Overcoming Therapeutic Resistance in HER2-Positive Breast Cancers with CDK4/6 Inhibitors. Cancer Cell 2016;29(3):255-69.
30. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Research 2009;11(5):1-13.
31. Witkiewicz AK, Cox D, Knudsen ES. CDK4/6 inhibition provides a potent adjunct to Her2-targeted therapies in preclinical breast cancer models. Genes Cancer 2014;5(7-8):261-72.
32. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchER): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(6):763-75.
33. Ciruelos E, Villagrassa P, Pascual T, et al. Palbociclib and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer: Results from the phase II SOLTI-1303 PATRICIA trial. Clinical Cancer Research 2020;26(22):5820-9.
34. SABCS 2022: MEN1611, a PI3K inhibitor, combined with trastuzumab ± fulvestrant for HER2+/PIK3CA mutant advanced or metastatic breast cancer: updated safety and efficacy results from the ongoing phase 1b study (B-PRECISE-01). Available from: <https://clin.larvol.com/abstract-detail/SABCS %202022/61068247/280819>

35. Pérez-Fidalgo JA, Criscitiello C, Carrasco E, et al. A phase III trial of alpelisib + trastuzumab \pm fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in HER2+ PIK3CA-mutated breast cancer. *Future Oncology* 2022;18(19).
36. Hurvitz SA, Wang LS, Chan D, et al. TRIO-US B-12 TALENT: Phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):TPS623-TPS623. DOI: 101200/JCO20224016_supplTPS623
37. Loibl S, de la Pena L, Nekljudova V, et al. Neoadjuvant buparlisib plus trastuzumab and paclitaxel for women with HER2+ primary breast cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial (NeoPHOEBE). *Eur J Cancer* 2017;85:133-45.
38. Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):249-56.
39. Biganzoli L, Brain E, Malorni L, et al. 286TiP Phase II randomized trial of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab (TP) with either palbociclib 1 letrozole (Pal1L) or paclitaxel (Pac) for elderly patients with estrogen receptor & HER2 positive (ER1/HER21) breast cancer (BC) (International Breast Cancer Study Group IBCSG 55-17, TOUCH); 2019.