

ARTÍCULO ESPECIAL

Hormonoterapia en cáncer de mama metastásico. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia

Hormonal therapy for metastatic breast cancer: Update of evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

María Andrea Quintero Ortiz^a , Ximena Briceño-Morales^a , Oswaldo Sánchez-Castillo^b , Juan Carlos Velasquez^b, Carlos E. Bonilla González^b , Luis Guzman-AbiSaab^d, Sergio Cervera-Bonilla^c , Ricardo Bruges-Maya^{b,f} , Javier Angel-Aristizabal^c, Carlos Duarte^c , Carlos Lehmann-Mosquera^c , Mauricio García-Mora^e , Fernando Contreras-Mejía^b , Eduardo Rojas^b, Sandra E. Díaz-Casas^c

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 25/04/2021

Disponible en internet: 15/05/2021

<https://doi.org/10.35509/01239015.747>

Abstract

16.9% of breast cancer patients admitted to the Functional Unit for Breast and Soft Tissue Tumors of the National Cancer Institute of Colombia (INC) present with metastatic disease. The development of targeted therapies has radically modified the therapeutic approach in this group of patients. A literature search was conducted to select phase 3 randomized and controlled clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses on systemic treatment for hormone receptor-positive (HR+) and HER2-receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer. Filters were used to identify only articles published as of November 2020 and in the English language. Subsequently, the review of evidence was shared within the functional units for breast and soft tissue tumors and clinical oncology. Finally, an academic discussion was held to establish changes in the therapeutic approach of patients with luminal, HER2 negative, and metastatic breast cancer. In recent years, knowledge of the molecular biology of breast cancer has allowed the development of multiple targeted therapies (iCDK4/6, iPI3KCA, mTOR inhibitors), which, combined with hormonal therapy, improve the oncological outcomes of patients with metastatic disease (progression-free and overall survival).

Keywords: metastatic breast cancer, positive hormone receptors, HER2-negative, hormonal antineoplastic agents.

Resumen

El 16.9% de las pacientes con cáncer de mama, que ingresan a la Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología (INC), se presentan con enfermedad metastásica. El desarrollo de las terapias blanco ha modificado radicalmente el enfoque terapéutico en este grupo de pacientes. Se realizó una búsqueda de la literatura seleccionando los ensayos clínicos controlados y aleatorizados fase 3, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, sobre el tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos (RH+) y receptor HER2 negativo (HER2). Se pusieron filtros a la búsqueda para identificar únicamente los artículos publicados a noviembre de 2020 y en idioma inglés. Posteriormente, se socializó la revisión de la evidencia al interior de las Unidades Funcionales (UF) de Mama y Tejidos Blandos y Oncología clínica. Finalmente, se realizó una discusión académica en la cual se establecieron los cambios en el abordaje terapéutico de las pacientes con cáncer de mama luminal, HER2 negativo, metastásico. En los últimos años, el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama ha permitido el desarrollo de múltiples terapias blanco (iCDK4/6, iPI3KCA, inhibidores del mTOR), que combinadas con la terapia hormonal, mejoran los desenlaces oncológicos de las pacientes con enfermedad metastásica (supervivencia libre de progresión y supervivencia global).

Palabras clave: cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, agentes hormonales antineoplásicos.

^a. Especialista en entrenamiento en Mastología. FUCS – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b. Especialista en Oncología Clínica. Unidad Funcional de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c. Especialista en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d. Especialista en Mastología. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e. Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f. Especialista en Oncología Clínica en Hospital San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia

Introducción

El cáncer de mama es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo, y la primera causa de cáncer en mujeres. GLOBOCAN 2020 reportó 15.509 casos nuevos de cáncer de mama en Colombia, con una incidencia de 48.3 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 13.1 por cada 100.000 habitantes. La incidencia del cáncer de mama varía según el subtipo molecular: los tumores luminal A representan el 30-40%, los luminal B HER2 negativo el 20-30%, los tumores que sobreexpresan el receptor HER2 del 12-20%, y, finalmente, los triples negativos entre 15 y 20% del total de todos los cánceres de mama (1).

El pilar del tratamiento oncológico en las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+, HER2 negativo, es la terapia hormonal. *La Guía de Atención Integral para la Detección Temprana, Tratamiento, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama*, publicada en el año 2013 por el Ministerio de Protección Social de Colombia (3), recomendó las líneas sucesivas de manejo para el cáncer de mama metastásico. Sin embargo, dado que en los últimos años ha existido un mejor entendimiento de la biología tumoral, y que esto ha llevado al desarrollo de nuevos medicamentos blanco, tales como los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (iCDK4/6), los inhibidores de la fosfatidil-inositol-3 quinasa (iPI3KCA) y los inhibidores de la vía del mTOR, se ha logrado una mejoría importante en los desenlaces clínicos de las pacientes con enfermedad metastásica RH+. Teniendo en cuenta que estos medicamentos no estaban contemplados en la guía del año 2013, las UF de Mama y Tejidos Blandos y Oncología clínica tomaron la decisión de actualizar las estrategias terapéuticas en las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Objetivos

1. Actualizar el abordaje terapéutico para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.
2. Revisar la evidencia científica existente a noviembre de 2020 sobre el tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Justificación

- Un alto porcentaje de las pacientes con cáncer de mama (16.9%), que ingresan a la UF Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología, se presentan con enfermedad metastásica de novo (1).
- En pacientes con tumores RH+, el riesgo de recurrencia de la enfermedad persiste hasta por 20 años (e incluso por el resto de la vida) después de completar 5 años de terapia hormonal adyuvante (2).
- Los buenos resultados en los desenlaces clínicos de los estudios con inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (iCDK4/6), como palbociclib, abemaciclib y ribociclib, y de los inhibidores de la fosfatidil-inositol-3 quinasa (iPI3KCA), como alpelisib, parten del mejor conocimiento de la biología tumoral del cáncer de mama RH+, HER2 negativo (3).
- Cerca del 40% de las pacientes con tumores RH+/HER2-, presenta una mutación en PIK3CA (3).
- El pilar del tratamiento oncológico, en las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, es la terapia hormonal (HT).
- A la luz de la evidencia actual, únicamente las pacientes con crisis visceral deben recibir quimioterapia como primera línea de manejo para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Conceptos clave

Crisis visceral: es la disfunción orgánica severa asociada a la carga tumoral, y evaluada por signos clínicos, síntomas o alteraciones en las pruebas del laboratorio; o la progresión rápida de la enfermedad; o la falla respecto a múltiples líneas de tratamiento (4). Se excluye la disfunción orgánica que se presenta asociada con otras enfermedades de base de la paciente.

Sensibilidad a la terapia hormonal previa (5):

- **Adyuvante:** cuando la paciente recibe al menos 24 meses terapia hormonal antes de documentarse la recaída.
- **Avanzado/metastásico:** cuando se documenta beneficio clínico por más de 24 semanas, para al menos una línea de tratamiento hormonal.

Resistencia endocrina (6, 7):

- **Resistencia primaria a la hormonoterapia:** cuando se presenta recaída de la enfermedad en los primeros 24 meses de la HT (neo) adyuvante (tratamiento activo); o progresión en los primeros 6 meses de tratamiento hormonal, en el contexto del cáncer de mama avanzado o metastásico.
- **Resistencia secundaria a la hormonoterapia:** cuando se presenta recaída de la enfermedad después de los primeros 24 meses del manejo hormonal (neo)adyuvante (tratamiento activo); recaída en los siguientes 12 meses tras finalizada la HT adyuvante; o progresión después del sexto mes del tratamiento hormonal, en el contexto del cáncer de mama avanzado o metastásico.

Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible a noviembre de 2020, en dos bases de datos bibliográficas como fuentes de ensayos clínicos: MEDLINE/PUBMED y EMBASE. Se utilizó una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree y DeCS (incluidos los términos explotados) y términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento). Las palabras clave fueron: *breast cancer*, *advanced cancer* y *hormonal antineoplastic agents*. Se utilizaron etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. En total, se identificaron 467 artículos durante la búsqueda, de los cuales se evaluaron 382. Después de remover los duplicados y otros estudios que incluían pacientes sin enfermedad a distancia, se seleccionaron 30 artículos. Dos de los autores (SEDC, MAQO) revisaron de forma independientemente todos los títulos y resúmenes para, posteriormente, seleccionar 12 ensayos clínicos controlados y tres metaanálisis, y extraer sus datos. Finalmente, se socializó la revisión de la evidencia en una presentación a cargo de uno de los especialistas en entrenamiento del Servicio de Seno y Tejidos Blandos (MAQO), previa supervisión por uno de los docentes del servicio (SEDC). Se realizó una discusión al interior de las UF de Mama y Tejidos Blandos y Oncología Clínica. Las discrepancias se plantearon en una reunión interdisciplinaria para, posteriormente, establecer los cambios en el abordaje terapéutico de las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Resumen de la evidencia

El manejo actual de las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-, se basa en la administración de terapia hormonal. Sin embargo, la evidencia actualmente disponible debe incluir un iCDK4/6 dentro de la primera o segunda línea de tratamiento. Existen tres iCDK4/6 aprobados para este contexto: palbociclib, ribociclib y abemaciclib, todos ellos en combinación con un inhibidor de aromatasa (IA) o fulvestrant (8). Abemaciclib tiene también aprobación en monoterapia para aquellas pacientes que han progresado a múltiples líneas de tratamiento, gracias a los resultados del estudio MONARCH-1 (9).

En pacientes posmenopáusicas, tres ensayos clínicos controlados demostraron los beneficios de combinar un iCDK4/6 con terapia hormonal en la primera línea de manejo del cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-: PALOMA-2, MONALEESA-2 y MONARCH-3 (10-12). Los tres incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que llevaban más de 12 meses desde la finalización de la adyuvancia hormonal. Es decir, se excluyeron aquellas pacientes con recaída temprana o durante la HT adyuvante. En los estudios MONALEESA-2 y MONARCH-3, el compromiso metastásico a sistema nervioso central fue un criterio claro de exclusión.

PALOMA-2 (*Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer*) comparó letrozol más palbociclib vs. letrozol más placebo. En el grupo de pacientes que recibió palbociclib, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 27.6 meses vs. 14.4 meses en el grupo que recibió placebo (HR 0.58; IC95%: 0.46-0.72). Los eventos adversos grado 3 y 4, más frecuentemente asociados con el Palbociclib, fueron neutropenia (64.4% vs. 1.4%), leucopenia (24.8% vs. 0%) y anemia (5.4% vs. 1.8%). Sin embargo, menos del 2% de las participantes presentó neutropenia febril. En este estudio no hubo ningún subgrupo que no se beneficiara de la adición de este iCDK4/6 (10).

MONALEESA-2 (*Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer*) comparó letrozol más ribociclib vs. letrozol más placebo. La mediana de SLP fue 25.3 meses vs. 16 meses para los grupos de ribociclib y placebo, respectivamente (HR 0.56; IC95%: 0.45-0.70). En las participantes que recibieron ribociclib, los eventos adversos grados 3 y 4 más frecuentes fueron neutropenia (59.3% vs.

0.9%) y leucopenia (21% vs. 0.6%); aunque sólo el 1.5% presentó neutropenia febril. Adicionalmente, el 3.6% de las pacientes del brazo de ribociclib presentó prolongación del intervalo QT, sin que este se asociara a desenlaces fatales en la mayoría de ellas (11). Un análisis exploratorio de la correlación entre algunos biomarcadores y la respuesta a ribociclib, mostró que el tratamiento con ribociclib prolongó la SLP independientemente del estado mutacional de PIK3CA o TP53. Las pacientes con PIK3CA y TP53 de “tipo salvaje o wild-type” (no mutado) tenían una SLP numéricamente más prolongada que aquellas que tenían PIK3CA o TP53 mutados, independientemente del tratamiento (13).

El estudio MONARCH-3 (*Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer*) comparó letrozol o anastrozol más abemaciclib vs. letrozol o anastrozol más placebo. El 79.1% de las participantes recibió letrozol. Para las pacientes que recibieron abemaciclib, la mediana de SLP fue 28.1 meses vs. 14.7 meses para aquellas que recibieron placebo (HR 0.54; IC95%: 0.41-0.69). El evento adverso más comúnmente asociado con el abemaciclib fue la diarrea (69.1% de las pacientes presentó diarrea desde el primer ciclo de medicación). Sin embargo, el seguimiento a largo plazo mostró que en el 72.8% de las pacientes este síntoma fue leve o moderado (grado 1 y 2). Igualmente, un alto porcentaje de pacientes presentó neutropenia (23.9% vs. 1.2%); aunque en el primer análisis interino sólo una paciente presentó neutropenia febril (12,14).

En estos tres estudios, los datos de supervivencia global (SG) siguen siendo inmaduros.

El estudio MONALEESA-7 (*Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer*) se diseñó con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación ribociclib más HT en pacientes pre o perimenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-. A diferencia de los anteriores tres estudios, en este ensayo se permitió hasta una línea de manejo previo con quimioterapia, pero no tratamiento hormonal, para la enfermedad avanzada o a distancia. Las comparaciones fueron tamoxifeno/IA más análogo de hormona liberadora de gonadotropina (aGnRH) más ribociclib vs. tamoxifeno/IA más aGnRH más placebo. El 26% de las participantes recibió tamoxifeno. Con un seguimiento a 28 meses, ribociclib se asoció con una

mejor mediana de SLP en comparación con placebo: 23.8 meses vs. 13 meses (HR 0.55; IC95%: 0.44-0.69). A 42 meses de seguimiento, la SG estimada también fue significativamente más alta en las participantes del grupo de ribociclib: 70.2% vs. 46% (HR 0.71; IC95%: 0.54-0.95), aunque en el análisis por subgrupos esta significancia estadística sólo se mantuvo en aquellas pacientes que habían recibido un IA como medicamento par (no así tamoxifeno) (15). Como en MONALEESA-2, ribociclib se asoció a una mayor incidencia de neutropenia, leucopenia y prolongación del intervalo QT (16).

En el escenario de la segunda línea de tratamiento para el cáncer de mama avanzado o metastásico RH+/HER2-, otros tres ensayos clínicos controlados evaluaron los desenlaces de las pacientes cuando se adicionó un iCDK4/6 a la terapia hormonal: PALOMA-3, MONALEESA-3 y MONARCH-2 (17-19). En todos se incluyeron pacientes con recaída durante la HT neo o adyuvante, en los 12 primeros meses después de finalizada la HT adyuvante, o tras una línea de manejo hormonal para la enfermedad avanzada. PALOMA-3 permitió hasta una línea de quimioterapia previa para la enfermedad avanzada, pero en los otros dos estudios el manejo citotóxico previo fue un criterio explícito de exclusión. PALOMA-3 y MONARCH-2 incluyeron pacientes pre/peri y posmenopáusicas, siempre y cuando se adicionara un aGnRH al esquema de tratamiento de las pacientes pre y perimenopáusicas. Es importante señalar que, en el ensayo MONALEESA-3, la mitad de las participantes recibieron el tratamiento del estudio como primera línea, y la otra mitad como segunda línea.

PALOMA-3 (*Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer*) comparó fulvestrant más palbociclib vs. fulvestrant más placebo. Con una mediana de seguimiento de 8.9 meses, la mediana de SLP en el brazo de palbociclib fue 9.5 meses vs. 4.6 meses en el brazo de placebo (HR 0.4; IC95%: 0.36-0.59) (17). En la población general de este estudio, no hubo ningún beneficio en mortalidad con la adición de palbociclib; no obstante, en aquellas pacientes que tenían antecedente de sensibilidad previa a la terapia hormonal, se observó un beneficio en SG estadísticamente significativo (mediana de SG de 39.7 meses para palbociclib vs. 29.7 meses para placebo (HR 0.72; IC95%: 0.55-0.94). No hubo diferencia en las pacientes sin sensibilidad previa a la terapia endocrina (mediana

de supervivencia global: HR 1.14; IC95%: 0.71-1.84). El perfil de eventos adversos para palbociclib se mantuvo (20).

MONALEESA-3 (*Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer*) comparó fulvestrant más ribociclib vs. fulvestrant más placebo. En la publicación del primer análisis interino de este estudio, la mediana de SLP fue 20.5 meses vs. 12.8 meses para los grupos de ribociclib y placebo, respectivamente (HR 0.59; IC95%: 0.49-0.71). El beneficio de ribociclib en términos de SLP fue consistente en los grupos de primera y segunda línea de tratamiento (18). En el primer análisis del desenlace de SG, con una mediana de seguimiento de 42 meses, el 57.8% de las participantes del brazo de ribociclib vs. el 45.9% de las participantes del brazo de placebo, continuaban vivas (HR 0.72; IC95%: 0.57-0.92). Sin embargo, en el análisis por subgrupos, ni aquellas pacientes que recibieron el tratamiento del estudio como primera línea para la enfermedad avanzada, ni aquellas que lo recibieron como segunda línea, tuvieron un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a SG: HR 0.70; IC95%: 0.48-1.02 y HR 0.73; IC95%: 0.53-1.00, para la primera y la segunda línea, respectivamente. No se observaron nuevas señales de seguridad para ribociclib (21).

Finalmente, el estudio MONARCH-2 (*Abemaciclib in combination with fulvestrant in Asian women with HR+, HER2- advanced breast cancer who progressed on endocrine therapy*) comparó fulvestrant más abemaciclib vs. fulvestrant más placebo. Con una mediana de seguimiento de 19.5 meses, en las participantes que recibieron abemaciclib la mediana de SLP fue 16.4 meses vs. 9.3 meses para aquellas que recibieron placebo (19). Igualmente, la mediana de SG fue significativamente más alta para el grupo de pacientes que recibió abemaciclib (46.7 meses vs. 37.3 meses, HR 0.55; IC95%: 0.44-0.68). En el análisis por subgrupos de acuerdo con la sensibilidad previa a la HT, en las pacientes con resistencia endocrina primaria y secundaria el beneficio en SG no fue estadísticamente significativo. El perfil de eventos adversos con abemaciclib fue similar a lo anteriormente reportado (22).

En diciembre de 2019, la FDA (*Food and Drug Administration*) realizó un análisis agrupado de los siete estudios anteriormente nombrados, excluyendo las pacientes que recibieron tamoxifeno

y quimioterapia como primera línea de manejo para la enfermedad avanzada o metastásica. Se incluyó un total de 4.200 pacientes: 1.320 recibieron un IA más un iCDK4/6, 932 un IA más placebo, 1.296 fulvestrant más un iCDK y 652 fulvestrant más placebo. En este análisis, la diferencia en la mediana de SLP estimada fue de 8.8 meses a favor de los iCDK4/6 más HT sobre HT más placebo (rango de 6.8-13.3 meses; HR 0.69; IC95%: 0.54-0.64). Tanto para las pacientes tratadas en primera línea con un IA, como para aquellas tratadas con fulvestrant, la mediana de SLP fue significativamente mejor cuando se adicionó un iCDK4/6 vs. placebo (HR 0.55; IC95%: 0.49-0.62 y HR 0.58; IC95%: 0.42-0.80, para IA y fulvestrant, respectivamente). Para las pacientes tratadas con fulvestrant en segunda línea, la mediana de SLP también fue significativamente mejor cuando se adicionó un iCDK (HR 0.56; IC95%: 0.49-0.64) (23).

Una alternativa en pacientes que presentan únicamente enfermedad metastásica a hueso, con difícil acceso a los iCDK4/6, podría ser fulvestrant como monoagente. Esta opción de tratamiento fue evaluada en el estudio FALCON (*Fulvestrant 500 mg vs. anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer*), que aleatorizó 462 pacientes que no habían recibido tratamiento hormonal previo para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, para tratamiento sistémico con fulvestrant o anastrozol. Este estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa en términos de SLP a favor de fulvestrant (HR 0.79; IC95%: 0.63-0.99), con una mediana de 16.6 meses vs. 13.8 meses, para los brazos de fulvestrant y anastrozol, respectivamente. Las diferencias fueron aún más marcadas cuando se analizó el subgrupo de pacientes sin enfermedad visceral (HR 0.59; IC95%: 0.42-0.84) (24).

Por otra parte, las pacientes con mutación PIK3CA que presentan progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con iCDK4/6 son candidatas a recibir alpelisib más fulvestrant. El estudio SOLAR-1 (*Alpelisib for PIK3CA-Mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer*) incluyó 572 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, de las cuales sólo el 5.9% había recibido previamente iCDK4/6 y 341 tenía mutación PIK3CA. Todas las participantes habían recibido un IA en cualquiera de los 3 escenarios (neoadyuvante, adyuvante o metastásico), pero ninguna debía haber sido tratada previamente con fulvestrant. En este estudio, la comparación fue

fulvestrant más alpelisib vs. fulvestrant más placebo. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la SLP para el grupo de pacientes con mutación PIK3CA que recibió alpelisib fue 11 meses vs. 5.7 meses para el grupo de placebo (HR 0.65; IC95%: 0.50-0.85), siendo esta combinación efectiva en aquellas pacientes que progresan después de haber recibido terapia endocrina para la enfermedad avanzada. Por el contrario, los resultados de SLP en el grupo de pacientes sin mutación PIK3CA no mostraron significancia estadística (HR 0.85; IC95%: 0.58-1.25) (25). En la actualización del estudio SOLAR-1 en ESMO 2020, la mediana de SG en el grupo de pacientes con mutación PIK3CA que recibió alpelisib fue 39.3 meses vs. 31.4 en el grupo de placebo (HR 0.86; IC95%: 0.64-1.15). En el análisis por subgrupos, el desenlace de SG para las pacientes con enfermedad visceral (35.1 meses vs. 23.0 meses; HR 0.75; IC95%: 0.52-1.08), o metástasis hepáticas o pulmonares (37.2 meses vs. 22.8 meses; HR 0.68; IC95%: 0.46-1.00) tampoco logró significancia estadística, mientras que el tiempo medio al inicio de la quimioterapia sí fue mayor en el grupo de fulvestrant más alpelisib vs. fulvestrant más placebo (23.3 meses vs. 14.8 meses; HR 0.72; IC95%: 0.54-0.95).

El estudio BYLieve (*A Phase II, multicenter, open-label, three-cohort, non-comparative study to assess the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant or letrozole in patients with PIK3CA Mutant, hormone receptor (HR) Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC), who have progressed on or after prior treatments*), que se encuentra en curso, fue específicamente diseñado para estudiar la eficacia de alpelisib más la terapia hormonal con fulvestrant o letrozol en pacientes que ya han recibido un iCDK4/6, evaluando como desenlace primario la proporción de pacientes vivas sin progresión de la enfermedad a 6 meses. Los resultados preliminares de las primeras 100 pacientes reclutadas se presentaron en ASCO 2019, en donde se reportó que la duración media de la estancia en el estudio fue de 7.3 meses para las pacientes del brazo de fulvestrant más alpelisib, y de 9.4 meses para las del brazo de letrozol más alpelisib. Se esperan los resultados del seguimiento a largo plazo para considerar el uso de la combinación letrozol más alpelisib cuando las pacientes hayan progresado a una primera línea de manejo con fulvestrant más un iCDK4/6 (26).

La tercera línea de tratamiento oncológico en este escenario apunta al uso de everolimus más exemestano, independientemente del estado de PIK3CA. El estudio BOLERO-2 (*the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer*) incluyó 724 pacientes posmenopáusicas con enfermedad refractaria a IA que habían progresado durante la HT adyuvante, en los primeros 12 meses tras finalizar la adyuvancia hormonal, o durante el manejo hormonal para la enfermedad avanzada. Este estudio permitió el manejo previo con hasta una línea de quimioterapia para enfermedad avanzada. Las participantes fueron aleatorizadas a recibir exemestano más everolimus vs. exemestano más placebo. Para el primer reporte, la mediana de SLP para el brazo de everolimus fue 10.6 meses vs. 4.1 meses para el brazo placebo (HR 0.36; IC95%: 0.27-0.47) (5). Sin embargo, para el desenlace de mortalidad, la mediana de SG fue 31 meses vs. 26.6 meses para los grupos everolimus y placebo, respectivamente (HR 0.89; IC95%: 0.73-1.10) (27).

Finalmente, everolimus combinado con fulvestrant podría ser considerado en pacientes sin exposición previa a fulvestrant, con base en los resultados del estudio PrE0102 (*Randomized Phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy*). Este ensayo clínico fase 2, realizado en pacientes posmenopáusicas con recaída o progresión durante la HT adyuvante con IA, aleatorizó a 131 pacientes para recibir fulvestrant más everolimus vs. fulvestrant más placebo. La SLP con everolimus fue 10.3 meses vs. 5.1 meses con placebo (HR 0.61; IC95%: 0.40-0.92). Aunque la población de este estudio no había recibido un iCDK4/6 previamente, esta combinación podría ser una alternativa en pacientes sin exposición previa a fulvestrant (28).

La Tabla 1 resume los resultados de los estudios más relevantes del manejo hormonal en pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-.

Tabla 1. Principales estudios de hormonoterapia más terapia blanco en cáncer de mama metastásico RH+/HER2 negativo

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Inhibidores de quinasa dependientes de ciclinas			
Primera línea de manejo hormonal			
PALOMA-2	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 666 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Palbociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	- Mediana de SLP: Palbociclib 24.8 m vs. Placebo 14.5 m ($p < 0.001$) - A 38 m de seguimiento: 27.6 m para Palbociclib vs. 14.4m para placebo - SG: datos inmaduros
MONALEESA-2	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 668 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	- Mediana de SLP: Ribociclib 25.3 m vs. Placebo 16 m ($p < 0.000000009$) - SG: datos inmaduros - Ribociclib prolongó la SLP independientemente del estado mutacional de PIK3CA o TP53
MONARCH-3	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 672 pacientes pre y perimenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Ribociclib + Tam/IA + aGnRH vs. Placebo + Tam/IA + aGnRH	- Mediana de SLP en la población general: Ribociclib 23.8 m vs. Placebo 13 m ($p < 0.0001$) - Porcentaje de SG en la población general: A 42 meses: Ribociclib 70.2% Placebo 46% ($p < 0.0097$), sólo significativo en las pacientes que recibieron IA
Segunda línea de manejo hormonal			
PALOMA-3	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 521 pacientes pre, peri y posmenopáusicas - RH+/HER2- - Una línea previa de tratamiento sistémico para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Palbociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	- Mediana de SLP para la población general: Ribociclib 20.6 m vs. Placebo 12.8 m (HR 0.59; IC95%: 0.49-0.71) - Mediana de SLP como primera línea de manejo: Ribociclib 33.6 m vs. Placebo 19.2 m (HR 0.55; IC95%: 0.42-0.72) - Mediana de SLP como segunda línea de manejo o en recaída temprana: Ribociclib 14.6 m vs. Placebo 9.1 m (HR 0.57; IC95%: 0.44-0.74) - Porcentaje de SG en la población general: A 42 meses: Ribociclib 57.8% vs. Placebo 45.9% ($p < 0.00455$)
MONALEESA-3	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 726 pacientes pre, peri y posmenopáusicas - RH+/HER2- - Una línea previa de tratamiento sistémico para enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant ***Dos grupos: primera y segunda línea de manejo hormonal para la enfermedad avanzada	Recurrencia: SLE: HR 0.79 (IC 95% 0.62-1.02); sin diferencia

MONARCH-2	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 669 pacientes pre, peri y posmenopáusicas - RH+/HER2- - Una línea previa de hormonoterapia o quimioterapia para tratamiento de la enfermedad metastásica - ECC fase 3, multicéntrico	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	- Mediana de SLP para la población general: Abemaciclib 16.4 m vs. Placebo 9.3 m (p<0.001) - Mediana de SG: Abemaciclib 46.7 m vs. Placebo 37.3 m (p=0.01): incremento absoluto de 9.4 meses
Otros			
FALCON	- Ca. de mama avanzado inoperable o metastásico - 462 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada - ECC fase 3, multicéntrico	Fulvestrant vs. Anastrozol	- Mediana de SLP: Fulvestrant 16.6 vs. Anastrozol 13.8 meses (p=0.0486) - Mediana de SLP en el grupo de pacientes sin enfermedad visceral: Fulvestrant 22.3 vs. Anastrozol 13.8 meses (HR 0.59; IC95%: 0.42-0.84) - SG: datos inmaduros
SOLAR-1	- Ca. de mama avanzado - 572 pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Tratamiento previo con un IA en el contexto (neo)adyuvante o avanzado - ECC fase 3, multicéntrico	Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	- Mediana de SLP - PIK3CA mutado: Alpelisib 11 meses vs. Placebo 5.7 meses (p<0.001) - Mediana de SLP PIK3CA de tipo salvaje: Alpelisib 7.4 meses vs. Placebo 5.6 meses (HR 0.85; IC95%: 0.58-1.25) - Actualización, ESMO 2020 (abstract): mediana de SG en la población general: Alpelisib 39.3 meses vs. 31.4 meses (p=0.15) / mediana de SG en la población con enfermedad metastásica a hígado o pulmón: Alpelisib 35.1 meses vs. 23 meses (HR 0.68; IC 95% 0.46-1.00)
BOLERO-2	- Ca. de mama avanzado - 724 Pacientes posmenopáusicas - RH+/HER2- - Enfermedad refractaria a IA - ECC fase 3	Exemestano + Everolimus vs. Exemestano + Placebo	- Mediana de SLP: Everolimus 10.6 meses vs. Placebo 4.1 meses (p<0.001). - Mediana de SG: Everolimus 31 meses vs. Placebo 26.6 (p=0.14)
PrE0102	- ECC fase 2, Estados Unidos - Sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica	Fulvestrant + Everolimus vs. Fulvestrant + Placebo	- Mediana de SLP: Everolimus 10.3 meses vs. Placebo 5.1 meses (p=0.02).

ECC: Ensayo clínico controlado, Ca: cáncer, RE+: Receptores de estrógeno positivos, HER2-: Receptor epidérmico humano tipo 2 negativo, m: meses, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global

Abordaje terapéutico adoptado por las Unidades Funcionales de Mama / Tejidos Blandos y Oncología Clínica del INC

- Siempre que sea posible, se debe tomar biopsia de las lesiones metastásicas para realizar estudios adicionales de RH, HER2 y PIK3CA (mutación de la subunidad alfa).
- Definir el esquema de tratamiento para la enfermedad metastásica de acuerdo con el estado menopáusico de las pacientes, el grado de sensibilidad a la HT (tiempo libre de progresión y los tratamientos previamente administrados), la presencia o no de crisis visceral y la localización de la enfermedad metastásica.

- La primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2-, sin crisis visceral, debe ser un iCDK4/6 (palbociclib o ribociclib) combinado con un IA.
- En pacientes con mutación germinal en los genes BRCA1 y BRCA2, se deben considerar los iPARP como una opción de tratamiento ante la progresión con iCDK4/6.

La figura 1 resume el abordaje de tratamiento para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-

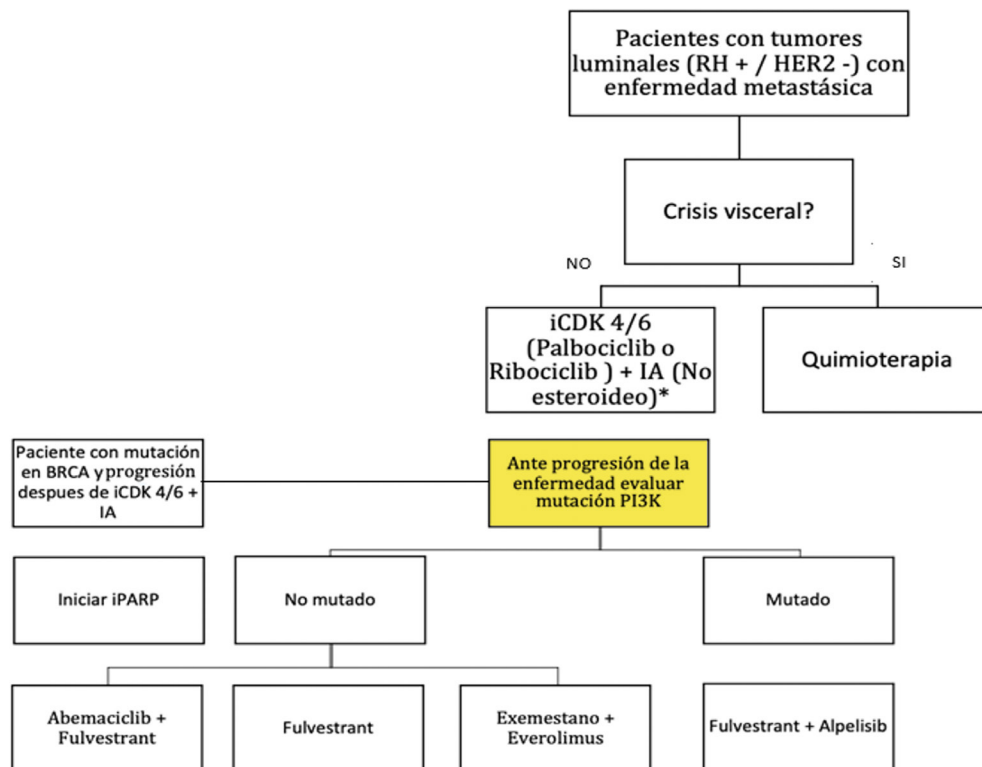


Figura 1. Tratamiento para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2-

Consideraciones especiales:

*Premenopáusicas iniciar a GnRH + Ribociclib + IA no esteroideo

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Díaz S, Nuñez-Lemus M, et al. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and the Molecular Classification of Locally Advanced Breast Cancer in a Latin American Cohort.

Oncologist. 2019;24(12):1360-70. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>

2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence After Stopping Endocrine Therapy At 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
3. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana , tratamiento integral , seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Bogotá DC [Internet]. 2013;1-930. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama versión completa.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Guía%20de%20Práctica%20Clínica%20de%20Cáncer%20de%20Mama%20versión%20completa.pdf)
4. Sammons S, Shastry M, Dent S, Anders C, Hamilton E. Practical Treatment Strategies and Future Directions After Progression While Receiving CDK4/6 Inhibition and Endocrine Therapy in Advanced HR+/HER2- Breast Cancer. Clin Breast Cancer [Internet]. 2020;20(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.06.017>
5. Beaver JA, Park BH. advanced breast cancer Clinical Trial Commentary. 2012;651-7.
6. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast. 2014;23(5):489-502. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.009>

7. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014;25(10):1871-88. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl385>
8. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10226):817-27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30165-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30165-3)
9. Dickler MN, Tolane SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. HHS Public Access. 2018;23(17):5218-24.
10. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
12. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>
14. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *npj Breast Cancer*. 2019;5(1):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>
15. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
16. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(7):904-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4)
17. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>
19. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>
20. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
21. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
22. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy - MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116-24. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
23. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):250-60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30804-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30804-6)
24. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10063):2997-3005. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3)
25. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
26. Xi J, Ma CX. Sequencing Endocrine Therapy for Metastatic Breast Cancer: What Do We Do After Disease Progression on a CDK4/6 Inhibitor? *Curr Oncol Rep*. 2020;22(6). <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00917-8>
27. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2357-62. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl456>
28. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: Results of PrE. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1556-63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9331>