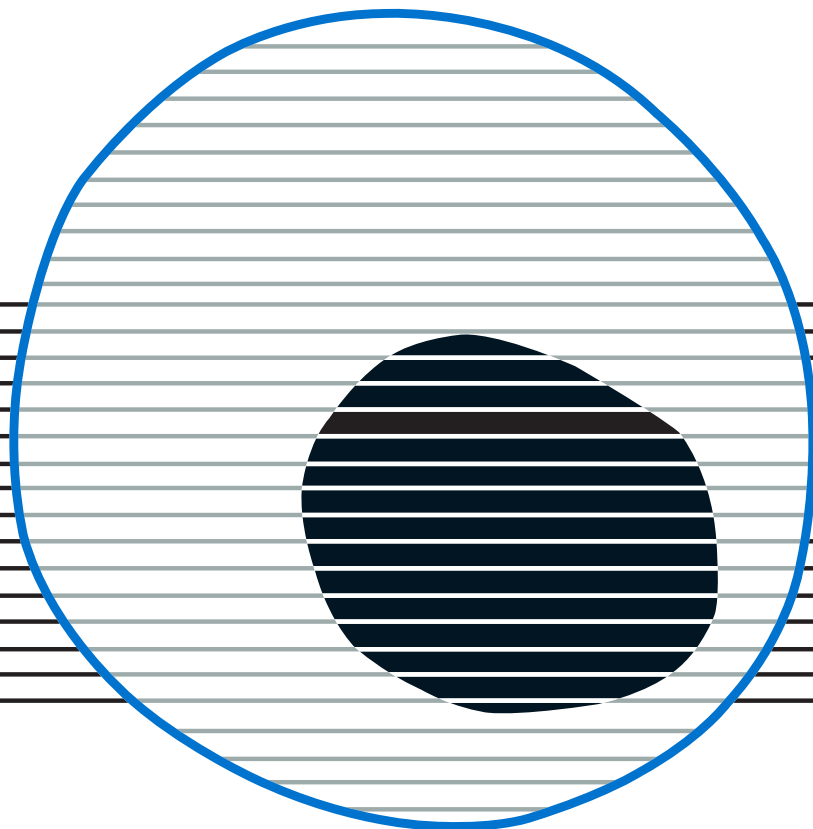


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE MAMA
RECURRENTE O METASTÁSICO (I)

VOL. 37. NÚM. 1, 2023



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2023. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.
c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com/>



revisiones en

CÁNCER

Sumario

Vol. 37

Núm. 1

Primera línea de tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico triple negativo <i>J. Tejerina-Peces, F. Moreno Antón</i>	1
Cáncer de mama triple negativo: segunda y sucesivas líneas de tratamiento <i>F. Henao Carrasco, S. Leal Sánchez</i>	8
Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama triple negativo avanzado <i>J. Blanco Ávila, M. Olmedo López-Frías, S. Rubio Bernabé, M. Santisteban Eslava</i>	17
Tratamiento del cáncer de mama metastásico hormonosensible en primera línea <i>J. I. Chacón López-Muñiz, J. David Cárdenas, I. Otero Blas</i>	30
Tratamiento del cáncer de mama luminal tras inhibidores de ciclo celular <i>R. Sánchez Bayona, M. Alva Bianchi</i>	38
Posibilidades terapéuticas para el cáncer de mama avanzado HER2-low <i>A. López de Sá Lorenzo</i>	47

revisiones en

CÁNCER

Summary

Vol. 37

No. 1

First-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer <i>J. Tejerina-Peces, F. Moreno Antón</i>	1
Triple negative breast cancer: second and successive lines of treatment <i>F. Henao Carrasco, S. Leal Sánchez</i>	8
Future trends in advanced triple negative breast cancer <i>J. Blanco Ávila, M. Olmedo López-Frías, S. Rubio Bernabé, M. Santisteban Eslava</i>	17
First-line treatment of hormone-sensitive metastatic breast cancer <i>J. I. Chacón López-Muñiz, J. David Cárdenas, I. Otero Blas</i>	30
Luminal breast cancer treatment beyond cell cycle inhibitors <i>R. Sánchez Bayona, M. Alva Bianchi</i>	38
Therapeutic possibilities for HER2-low advanced breast cancer <i>A. López de Sá Lorenzo</i>	47

Primera línea de tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico triple negativo

Julia Tejerina-Peces, Fernando Moreno Antón

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Palabras clave:

Cáncer de mama triple negativo. Triple negativo. Primera línea. Algoritmo.

Resumen

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se asocia con un alto riesgo de recurrencia y, generalmente, un mal pronóstico. Más de un tercio de las pacientes con CMTN desarrollarán metástasis a distancia durante el curso de su enfermedad. Aunque la quimioterapia ha sido históricamente la opción principal de tratamiento para el CMTN metastásico, este escenario ha cambiado recientemente con la llegada de opciones de tratamiento como los inhibidores de PARP para pacientes con mutación de *BRCA*, así como la inmunoterapia en pacientes con tumores PD-L1 positivos. En este artículo se propone un algoritmo de tratamiento para la primera línea de CMTN metastásico basado en una revisión de la evidencia disponible más reciente.

Keywords:

Triple-negative breast cancer. Triple-negative. First-line. Algorithm.

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is associated with a high risk of recurrence and generally a bad prognosis. More than one-third of patients with TNBC will present distant metastases during the course of their disease. Although chemotherapy has been the main treatment option for metastatic TNBC for a long time, this scenario has changed recently with the advent of the PARP inhibitors for patients harbouring a mutation in the *BRCA* genes and also with the results of immunotherapy in patients with PD-L1-positive tumours. The present manuscript proposes a treatment algorithm for patients with metastatic TNBC based on the currently available, most relevant literature on the topic.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Tejerina-Peces J, Moreno Antón F. Primera línea de tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico triple negativo. Rev Cáncer 2023;37(1):1-7

DOI: 10.20960/revcancer.00026

Correspondencia:

Julia Tejerina-Peces. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos.
C/ Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid
e-mail: tejerinajulia@gmail.com

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores hormonales (RH) y HER2; representa el 12-17 % de los cánceres de mama (1).

Se diagnostica con más frecuencia en mujeres de raza negra e hispana, en edades más jóvenes y en estadios más avanzados. Comparado con otros subtipos, las recurrencias del CMTN son más precoces, frecuentes y generalmente, se producen a nivel visceral, afectando con mayor frecuencia al pulmón y al sistema nervioso central.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

El CMTN comprende distintos subtipos histológicos con diferente pronóstico. Aunque la mayoría corresponde a carcinomas ductales de alto grado, algunos más infrecuentes como el carcinoma adenoide quístico o el carcinoma secretor se caracterizan por un pronóstico más favorable (2).

En los últimos años ha sido posible profundizar en la clasificación de este heterogéneo subgrupo de tumores de mama aplicando nuevas herramientas de biología molecular.

Mediante análisis de expresión génica con el panel PAM50, los tumores triple negativo se distribuyen en subtipos intrínsecos, de los que el 72 % se corresponden con el perfil de expresión *basal-like* (3). Ampliando el panel con 55 genes adicionales (genes de claudinas, mesenquimales y asociados a hipoxia/angiogénesis) se ha identificado el subtipo *claudin-low* caracterizado por la ausencia o baja expresión de marcadores epiteliales (como claudinas) y la expresión elevada de genes relacionados con la transición epitelio-mesénquima y relacionados con la respuesta inmune (4). Posteriormente, Lehmann y cols., analizando la expresión génica de 587 tumores triple negativos, identificaron seis subtipos moleculares diferentes: *basal-like 1* (BL1), *basal-like 2* (BL2), *mesenchymal* (MES), *immunomodulatory* (IM), *mesenchymalstem-like* (MSL) y *luminal androgen receptor* (LAR) (5). Más recientemente, Burstein y cols. utilizando la expresión de ARNm y el perfil de ADN clasificaron el CMTN en cuatro grupos con pronósticos diferentes. Dos de ellos se superponen con los de Lehmann (LAR y MES) y los otros dos (BLIS y BLIA) incluyen a los otros cuatro subgrupos de Lehmann. En esta clasificación, los tumores BLIS (*basal-like immunosuppressed*) y BLIA (*basal-like immune-activated*) fueron los de peor y mejor pronóstico, respectivamente, comparados con los otros subtipos (6).

La publicación del atlas del genoma del cáncer (del inglés, TCGA) ha ofrecido una nueva visión de las características moleculares del CMTN, especialmente del subtipo basal, destacando las mutaciones de *TP53*, *PIK3CA*, *BRCA 1* y *2*. Otras potenciales dianas terapéuticas identificadas en el TCGA incluyen *PTEN*, *INPP4B*, *BRAF*, *EGFR*, *FGFR1*, *FGFR2*, *IGFR1*, *KIT*, *MET*, *PDGFRA* y la vía *HIF1-α/ARNT* (7). La identificación de estas alteraciones podría ser utilizada terapéuticamente mediante terapias dirigidas a las mismas.

Finalmente, comparado con otros subtipos, el CMTN es más inmunogénico y presenta mayor porcentaje de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) así como mayor expresión de PD-L1 en células tumorales y del sistema inmune, lo que sugiere que la administración de inmunoterapia podría ser una estrategia óptima en esta población de pacientes (8,9).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas disponibles para la primera línea de tratamiento del CMTN metastásico incluyen la administración de quimioterapia (en monoterapia o en combinación), antiangiogénicos, inhibidores de PARP [poli (ADP-ribosa) polimerasa] e inmunoterapia.

La selección del tratamiento debería basarse en el análisis de biomarcadores (expresión de PD-L1 y mutaciones germinales de *BRCA*), factores relacionados con la enfermedad (la carga tumoral, el intervalo libre de enfermedad, los tratamientos previos y su respuesta a ellos), factores relacionados con el paciente (preferencias, edad biológica, comorbilidades y situación funcional), factores psicosociales, así como en el acceso a fármacos.

Quimioterapia

La quimioterapia ha sido el tratamiento estándar del CMTN y hasta hace pocos años la única alternativa de tratamiento disponible. A pesar de la mayor quimiosensibilidad del CMTN, la duración de la respuesta habitualmente es corta y la supervivencia global (SG) menor que en otros fenotipos tumorales (10). La interpretación de los resultados de los ensayos clínicos con quimioterapia está limitada debido a que la mayoría de los estudios incluían pacientes con fenotipos tumorales distintos y fueron realizados en una era en la que la utilización de taxanos e incluso antraciclinas no eran incorporados en los regímenes adyuvantes. Por este motivo, la evidencia disponible no es siempre aplicable a la población actual.

A pesar de estas limitaciones, las guías actuales permiten establecer las siguientes recomendaciones para la selección del régimen adecuado de quimioterapia (11,12).

Tratamiento con regímenes de monoterapia frente a regímenes de combinación

La administración de regímenes de quimioterapia en combinación aumenta el porcentaje de respuestas y la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a la monoterapia. Sin embargo, se asocia a mayor toxicidad, con escaso beneficio en términos de SG. De este modo, la recomendación general consiste en la administración de monoquimioterapia secuencial, reservando la administración de poliquimioterapia para pacientes con crisis visceral, rápida progresión clínica o necesidad de respuesta rápida.

Esquemas recomendados en primera línea

Los regímenes basados en taxanos o antraciclinas se consideran el tratamiento de elección en primera línea, fundamentalmente en aquellas pacientes que no hayan sido expuestas a estos anteriormente, en etapas iniciales, o que tengan un intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses desde su administración en (neo)adyuvancia.

En pacientes que vayan a ser tratadas en primera línea con paclitaxel, se recomienda considerar una pauta semanal de tratamiento, mientras que en aquellas que vayan a recibir docetaxel se recomienda utilizar la pauta trisemanal, dado que la pauta semanal de tratamiento tiene mayor toxicidad. En el caso de haber sido tratadas previamente con antraciclinas y si se considera la opción de un retratamiento con estas, se recomienda utilizar una primera línea con doxorubicina liposomal para reducir el riesgo de toxicidad cardíaca.

Otras alternativas válidas incluyen el tratamiento con capecitabina y vinorelbina cuando el intervalo libre de enfermedad es inferior a 12 meses tras exposición previa a antraciclinas y taxanos en etapas iniciales y cuando la paciente desee evitar la alopecia.

Durante los últimos años, los derivados del platino han despertado especial interés en el manejo de las pacientes con CMTN debido a su capacidad para unirse y romper la doble hélice de ADN. En modelos preclínicos, las células con mutaciones de *BRCA* y que, por tanto, carecen de uno de los mecanismos de reparación de ADN, son más sensibles a los agentes que inducen daño en este. En el estudio TNT, 376 pacientes con CMTN o mutaciones de *BRCA* fueron aleatorizadas a recibir docetaxel (100 mg/m²) o carboplatino (AUC 6). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de respuestas (31,4 % frente a 34 %, $p = 0,66$), SLP (3,1 frente a 4,5 meses, $p = 0,4$) ni SG (12,8 frente a 12,0 meses, $p = 0,96$) entre las pacientes tratadas con carboplatino y docetaxel, respectivamente. Sin embargo, en las pacientes con mutación de *BRCA* el porcentaje de respuestas con carboplatino duplicó el obtenido con docetaxel (68 % frente a 33,3 %, $p = 0,03$) y mejoró la SLP (6,8 frente a 4,4 meses, $p = 0,002$). Por el contrario, en las pacientes sin mutación

de *BRCA* no se observaron diferencias significativas en término de respuestas (28,1 % frente a 34,5 %, $p = 0,3$) ni en SLP (13). En un estudio de fase III publicado recientemente que aleatorizó a 240 pacientes con CMTN en primera línea a recibir paclitaxel (175 mg/m² día 1) y gemcitabina (1250 mg/m² días 1 y 8) frente a cisplatino (75 mg/m²) y gemcitabina (1250 mg/m² días 1 y 8), se observó una mediana de SLP de 7,73 meses para cisplatino-gemcitabina y de 6,47 meses para paclitaxel-gemcitabina (HR: 0,69, $p = 0,009$) (14). Estos datos confirman la eficacia de los derivados del platino en CMTN y apoyan su administración en primera línea de tratamiento, especialmente en pacientes con mutaciones de *BRCA*.

Antiangiogénicos

La expresión intratumoral de VEGF es superior en CMTN que en el resto de los tumores de mama, ofreciendo así una base biológica para la utilización de antiangiogénicos (11).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que se ha evaluado en cáncer de mama metastásico HER2 negativo en combinación con paclitaxel (estudio ECOG 2100), docetaxel (estudio AVADO) y diferentes regímenes de quimioterapia (estudio RIBBON-1) (15-17).

El análisis de subgrupos del estudio ECOG 2100 mostró que en CMTN la combinación de bevacizumab y paclitaxel redujo el riesgo de progresión un 51 % y duplicó la SLP (5,3 frente a 10,6 meses) comparada con paclitaxel en monoterapia (15). Este beneficio en SLP fue confirmado por el estudio AVADO en combinación con docetaxel (16). Sin embargo, en el estudio RIBBON -1 no se observó una mejoría al incorporar bevacizumab en primera línea en la población (17). En el metaanálisis de estos tres estudios, en la población de pacientes con tumores triple negativos, la incorporación de bevacizumab mostró un aumento en el porcentaje de respuestas (42 % frente a 23 %, $p < 0,0001$) y una mejoría en SLP (8,1 frente a 5,4 meses; HR: 0,63, $p < 0,0001$) frente a quimioterapia sola (18). A pesar de este beneficio en términos de SLP, el tratamiento con bevacizumab no tiene factores predictivos de respuesta, aumenta el riesgo de efectos adversos (HTA, proteinuria, fenómenos tromboembólicos) y no ha demostrado una mejoría en SG, por lo que debería valorarse el riesgo-beneficio de su administración y considerarse fundamentalmente en pacientes de mayor riesgo.

El tratamiento de mantenimiento con bevacizumab y capecitabina (comparado con bevacizumab solo), tras un tratamiento de inducción en primera línea con docetaxel y bevacizumab, mejora la SLP (11,9 frente a 4,3 meses; HR: 0,38, $p < 0,0001$) y la SG (39 frente a 23,7 meses; HR: 0,43, $p = 0,0003$) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo y puede considerarse su administración en pacientes seleccionadas tras tratamiento inicial con bevacizumab y taxanos (19).

Inhibidores de PARP

Se estima que aproximadamente el 75 % de los cánceres de mama en pacientes con una mutación patogénica de *BRCA1* son de fenotipo triple negativo, mientras que entre un 11-18 % de las pacientes que desarrollan un CMTN son portadoras de alguna mutación de estos genes. Los genes *BRCA* participan en la reparación del daño en la doble hélice de ADN, por lo que las mutaciones patogénicas de estos genes hacen que la maquinaria de reparación dependa de la actividad de PARP. Los inhibidores de PARP inducen la acumulación de daño en el ADN que no puede ser reparado y conduce a la muerte celular mediante un fenómeno conocido como letalidad sintética (20).

Los inhibidores de PARP se han desarrollado en cáncer de mama metastásico con mutación de *BRCA* en monoterapia (olaparib y talazoparib) y en combinación con quimioterapia basada en platino (veliparib).

El estudio de fase III OLYMPIAD incluyó 302 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA* tratadas con ≤ 2 líneas previas que fueron aleatorizadas a recibir olaparib frente a quimioterapia a elección del investigador (capecitabina, eribulina o vinorelbina). El tratamiento con olaparib alcanzó una mejoría en SLP frente a la quimioterapia (7 frente a 4,2 meses; HR: 0,58, $p < 0,001$) así como en porcentaje de respuestas (59,9 % frente a 28,8 %). Este beneficio no se tradujo en una mejoría en SG (19,3 frente a 18,1 meses; HR: 0,9, $p = 0,51$). No obstante, en el análisis de subgrupos predefinidos (primera frente a sucesivas líneas, CMTN frente a RH+, exposición previa a platino) se observó un beneficio en las pacientes tratadas en primera línea a favor de olaparib (22,6 frente a 14,7 meses; HR: 0,51) (21).

EMBRACA es un estudio de fase III aleatorizado que incluyó 431 pacientes, con cáncer de mama avanzado HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA*, tratadas con ≤ 3 líneas previas que fueron asignadas 2:1 a recibir talazoparib o quimioterapia a elección del investigador (capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina). La mediana de SLP fue mayor para las pacientes tratadas con talazoparib (8,6 frente a 5,6 meses; HR: 0,54, $p < 0,001$), así como el porcentaje de respuestas (62,6 % frente a 27,2 %). No obstante, no se alcanzó una mejoría en la SG de las pacientes (19,3 frente a 19,5 meses; HR: 0,848; $p = 0,17$) (22).

Además de la actividad de los inhibidores de PARP en monoterapia, las pacientes con mutación de *BRCA* podrían obtener beneficio al combinarlos con derivados del platino debido a la dificultad de reparación del daño en el ADN inducido por la quimioterapia. Con estos datos, el estudio BROCADE 3 aleatorizó a 509 pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA* a recibir carboplatino y paclitaxel combinado con veliparib o placebo. Las pacientes que interrumpieron

el tratamiento con carboplatino y paclitaxel sin progresión mantuvieron veliparib o placebo como mantenimiento. La mediana de SLP fue superior en las pacientes que recibieron veliparib frente a la que recibieron placebo (14,5 frente a 12,6 meses; HR: 0,71, $p = 0,002$), sin mejoría en la mediana de SG (35,5 frente a 28,2 meses; HR: 0,95, $p = 0,67$) (23).

Inmunoterapia

Debido a la mayor activación del sistema inmune en CMTN, se han desarrollado diferentes estudios de fase I y II que evalúan el tratamiento en monoterapia con anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 (24). Los resultados de estos estudios muestran un bajo porcentaje de respuesta (≈ 5 %), algunas de ellas duraderas y más frecuentes en tumores PD-L1+ y en pacientes tratadas en líneas más precoces (20-25 % en primera línea frente a 5-8 % en segunda y sucesivas líneas) (25).

La combinación de atezolizumab con nab-paclitaxel en pacientes con CMTN alcanzó un porcentaje de respuesta del 39,4 % y unas medianas de SLP y SG de 5,5 y 14,7 meses, respectivamente (26). Estos resultados sugieren la capacidad de la quimioterapia de favorecer la muerte celular mediada por el sistema inmune y justifican el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados de inmunoterapia en asociación con quimioterapia.

El IMpassion 130 es un estudio de fase III que aleatorizó (1:1) a 902 pacientes con CMTN a recibir atezolizumab 840 mg i.v. (los días 1 y 15 cada 28 días) frente a placebo en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m² semanal (los días 1, 8 y 15 cada 28 días). Los dos objetivos principales del estudio fueron demostrar una mejoría en SLP (en la población con intención de tratar y el subgrupo de pacientes con tumores PD-L1+) y en SG (en la población con intención de tratar y en caso de demostrarse diferencias significativas, en el subgrupo PD-L1+). El tratamiento con atezolizumab se asoció a una mejoría en SLP tanto en la población con intención de tratar (7,2 frente a 5,5 meses; HR: 0,8, $p < 0,001$) como en la población PD-L1+ (7,5 frente a 5 meses; HR: 0,62, $p < 0,001$). El análisis de SG en la población con intención de tratar no mostró diferencias significativas (21,3 frente a 17,6 meses; HR: 0,84, $p = 0,08$). Debido al diseño jerárquico del estudio, no se pudo realizar una comparación formal en la población PD-L1+. No obstante, en el momento de ese primer análisis, se observa una mediana de SG de 25 meses en el grupo de pacientes tratadas con atezolizumab frente a 15,5 meses en el grupo de pacientes tratadas con placebo (HR: 0,62; IC 95 %: 0,45-0,86). Estos datos se han confirmado en el segundo análisis con mayor seguimiento (18 meses) y número de eventos (59 %), alcanzándose una mediana de SG de 25 y 18 meses para las pacientes con tumores PD-L1+ tratadas con atezolizumab

y placebo, respectivamente (HR: 0,71; IC 95 %: 0,54-0,93) (27). Los eventos adversos que llevaron a interrumpir el tratamiento ocurrieron con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con atezolizumab y nab-paclitaxel (15,9 %) que con placebo y nab-paclitaxel (8,2 %); la neuropatía periférica fue la causa más frecuente de esta interrupción (grado 3 en el 6 % de las pacientes tratadas con atezolizumab + nab-paclitaxel y en el 3 % de las pacientes tratadas con placebo + nab-paclitaxel). Los efectos adversos de especial interés (EAEI) que aparecieron con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con atezolizumab fueron exantema (34 % frente a 26 %), hipotiroidismo (18 % frente a 5 %) e hipertiroidismo (5 % frente a 1 %) (28).

Sin embargo, más recientemente, la combinación de paclitaxel y atezolizumab en el estudio IMPASSION 131 no ha demostrado mejorar la SLP frente a paclitaxel en pacientes con CMTN PD-L1+ (6 frente a 5,7 meses; HR: 0,82, $p = 0,2$) y, adicionalmente, en el análisis intermedio de ha observado la tendencia negativa en la población PD-L1+ en la SG (22,1 meses en el brazo de atezolizumab frente a 28,3 meses en el brazo de placebo; HR: 1,12 (IC: 95 %: 0,76-1,65) (29).

El ensayo de fase III KEYNOTE-355 evalúa pembrolizumab en pacientes con CMTN metastásico no tratadas previamente. En la parte 1 del ensayo se evaluó la seguridad de pembrolizumab en combinación con 1 de 3 regímenes de quimioterapia (nab-paclitaxel 100 mg/m² iv, días 1, 8 y 15; paclitaxel 90 mg/m², días 1, 8 y 15; o gemcitabina 1000 mg/m² y carboplatino AUC 2, días 1 y 8). La parte 2 del estudio aleatorizó a 847 pacientes a recibir pembrolizumab o placebo en combinación con nab-paclitaxel, paclitaxel o carboplatino/gemcitabina. Los objetivos principales del estudio fueron demostrar una mejoría en SLP y SG en la población global y en la población de tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10). Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuestas, la duración de la respuesta y el porcentaje de control de la enfermedad. La combinación de pembrolizumab y quimioterapia mejoró significativamente la SLP en pacientes con CPS ≥ 10 (9,7 frente a 5,6 meses; HR: 0,65, $p = 0,0012$) (30). Más recientemente se han presentado los resultados de SG que muestran cómo en las pacientes con CPS ≥ 10 la administración de pembrolizumab aumenta la mediana de SG de 16,1 frente a 23 meses (HR: 0,73; IC 95 %: 0,55-0,95; $p = 0,0093$) (31). Respecto a la seguridad, se observaron efectos adversos de grado ≥ 3 en el 5,3 % de las pacientes tratadas con pembrolizumab frente al 0 % en las pacientes tratadas con placebo. Los efectos adversos inmunomediados condujeron a la interrupción del tratamiento en el 2,8 % de las pacientes tratadas con pembrolizumab; los más frecuentes fueron las alteraciones tiroideas (19 %) seguidas de neumonitis (2,5 %).

Nuevas líneas de investigación

Durante los últimos años, el mayor conocimiento de la heterogeneidad del CMTN ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a poblaciones específicas.

La vía PI3K/AKT está frecuentemente implicada en el CMTN mediante la presencia de mutaciones activadoras de PIK3CA o AKT, así como mediante la pérdida de PTEN. Aunque el inhibidor de AKT ipatasertib no demostró beneficio en combinación con taxanos, más recientemente, el estudio de fase II PAKT mostró una mejoría en SLP al añadir capivasertib al tratamiento con paclitaxel en CMTN (32-34). El estudio de fase III CAPItello 290, actualmente en marcha, espera confirmar los resultados observados en el estudio de fase II.

Los resultados obtenidos por los anticuerpos conjugados con quimioterapia (sacituzumab govitecán, trastuzumab deruxtecán, datopotamab deruxtecán) en líneas más avanzadas han llevado al desarrollo de ensayos clínicos que intentan incorporarlos a la primera línea de tratamiento (35-37). De este modo, los estudios de fase III ASCENT-03 y ASCENT-04 evalúan el papel de sacituzumab govitecán frente a quimioterapia a elección del investigador, tanto en monoterapia para tumores PD-L1 negativos (ASCENT-03) como en combinación con pembrolizumab para tumores con expresión de PD-L1 (ASCENT-04). En el estudio TROPION BREAST-02, 600 pacientes con CMTN no candidatas a recibir inmunoterapia serán aleatorizadas a recibir datopotamab deruxtecán o diferentes opciones de quimioterapia a elección del investigador.

Finalmente, respecto al tratamiento con inmunoterapia, están en marcha diferentes ensayos que evalúan distintas combinaciones con quimioterapia y terapias dirigidas, nuevos agentes dirigidos al sistema inmune, así como estudios de biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia que contribuirán a una mejor selección de las pacientes.

Propuesta de tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico en primera línea

La aproximación terapéutica del CMTN en primera línea debería realizarse en función de la expresión de PD-L1 y de la presencia de mutaciones germinales de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Así, los tumores PD-L1 positivos serían candidatos a tratamientos dirigidos a optimizar la respuesta inmune, mientras que los tumores con mutación germinal de *BRCA* serían candidatos a tratamiento con derivados del platino y/o inhibidores de PARP. Para el resto de los tumores, la administración de quimioterapia continúa siendo el tratamiento estándar, debiéndose individualizar la selección de los distintos fármacos en función de la exposición a tratamientos previos, intervalo libre de enfermedad, necesidad de respuesta y perfil de seguridad (Fig. 1).

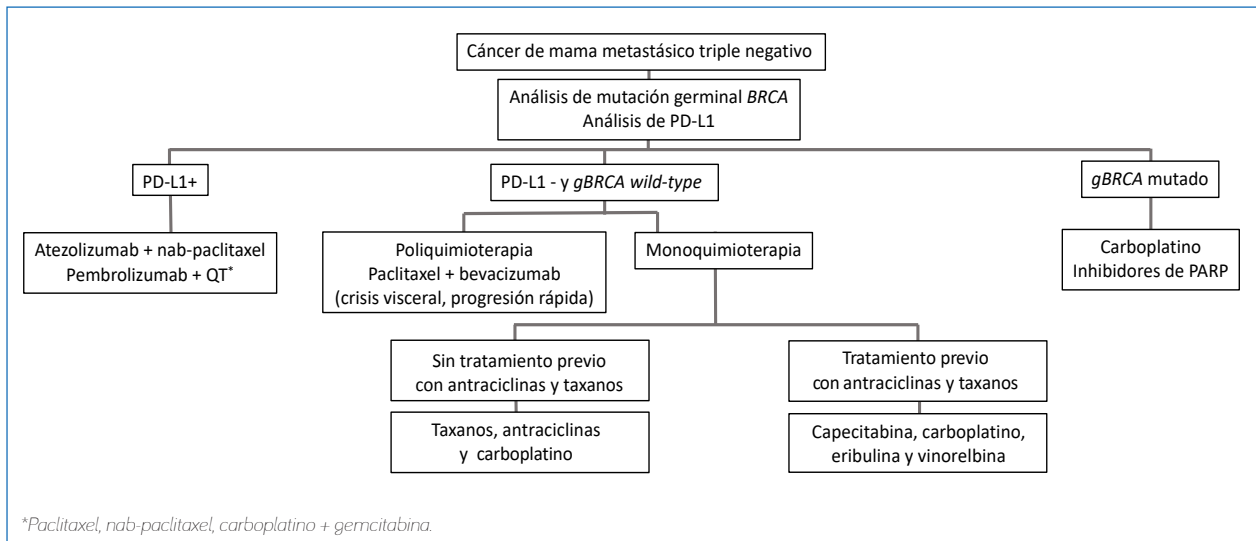


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento en cáncer de mama triple negativo metastásico en primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010;363(20):1938-48. DOI: 10.1056/NEJMra1001389
- Geyer FC, Pareja F, Weigelt B, Rakha E, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. The spectrum of triple-negative breast disease: high-and low-grade lesions. *Am J Pathol* 2017;187(10):2139-51. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.03.016
- 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(21):5222-32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1282
- Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2010;12(5):R68. DOI: 10.1186/bcr2635
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121(7):2750-67. DOI: 10.1172/JCI45014
- Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(7):1688-98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70. DOI: 10.1038/nature11412
- Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1354-60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1061
- Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014;2(4):361-70. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127
- Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021;397(10286):1750-69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)[†]. *Ann Oncol* 2018;29(8):1634-57. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
- Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 2019;21(1):31-45. DOI: 10.1007/s12094-018-02010-w
- Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628-37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
- Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):436-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70064-1
- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Pérez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76. DOI: 10.1056/NEJMoa072113
- Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivrot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3239-47. DOI: 10.1200/JCO2008.216457
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1252-60. DOI: 10.1200/JCO2010.28.0982
- Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013;24(11):2773-80. DOI: 10.1093/annonc/mdt276
- Gligorov J, Doval D, Bines J, Alba E, Cortés P, Pierga JY, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1351-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70444-9
- Garber HR, Litton JK. Integrating poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of early breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2019;31(3):247-55. DOI: 10.1097/CCO000000000000516

21. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
22. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Tazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753-63. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905
23. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(10):1269-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2
24. García-Tejido P, Cabal ML, Fernández IP, Pérez YF. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: The future of immune targeting. *Clin Med Insights Oncol* 2016;10(Suppl 1):31-9. DOI: 10.4137/CMOS34540
25. Malhotra MK, Emens LA. The evolving management of metastatic triple negative breast cancer. *Semin Oncol* 2020;47(4):229-37. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.05.005
26. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, Pohlmann PR, Tolane SM, Chang CW, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: A phase 1b clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(3):334-42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5152
27. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):44-59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8
28. Schneeweiss A, Rugo HS, Winer EP, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, et al. IMpassion130: Expanded safety analysis from a Phase 3 study of atezolizumab (A) + nab-paclitaxel (nP) in patients (pts) with treatment (tx)-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):1068-1068. DOI: 10.1200/JCO2019.37.15_suppl.1068
29. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2022;32(8):994-1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.801
30. Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
31. Cortés J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:217-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2202809
32. Kim SB, Dent R, Im SA, Espié M, Blau S, Tan AR, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1360-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30450-3
33. Dent D, Kim S, Oliveira M, et al. Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib combined with paclitaxel for -PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer: Primary results from IPATunity130 Cohort A. *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2020 Abstract GS3-04. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-04
34. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capiasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(5):423-33. DOI: 10.1200/JCO.19.00368
35. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021;384(16):1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485
36. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated her2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
37. Krop I, Juric D, T Shimizu, Tolder A, Spira A, Mukohara T, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced/metastatic HER2 negative breast cancer: Triple negative breast cancer results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2021. Abstract GS1-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-GS1-05

Cáncer de mama triple negativo: segunda y sucesivas líneas de tratamiento

Fernando Henao Carrasco¹, Sara Leal Sánchez²

¹Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

Palabras clave:

Cáncer de mama metastásico. Triple negativo. Anticuerpos conjugados. Sacituzumab govitecán. Quimioterapia.

Resumen

El cáncer de mama metastásico triple negativo constituye en la actualidad un reto en la consulta de oncología de cáncer de mama. Tradicionalmente la quimioterapia en monoterapia de manera secuencial ha sido el tratamiento estándar en segunda y sucesivas líneas. En la actualidad estamos asistiendo a una revolución terapéutica con la aparición de nuevas terapias, como la inmunoterapia o los anticuerpos conjugados, así como combinaciones de ambos, que están consiguiendo incrementos en supervivencia en una enfermedad que, por desgracia, sigue siendo de mal pronóstico desde el momento del diagnóstico. La aparición de nuevos fármacos diana y de nuevas vías de alteración molecular suponen la introducción de nuevos estándares de tratamiento en líneas avanzadas de la enfermedad. En los próximos años muy probablemente asistiremos a una ampliación en las posibilidades de tratamiento y a un cambio en la secuencia óptima de tratamiento gracias a la aparición de estos nuevos fármacos.

Keywords:

Metastatic breast cancer. Triple-negative. Antibody-drug conjugates. Sacituzumab govitecan. Chemotherapy.

Abstract

Metastatic triple-negative breast cancer currently poses a challenge in the field of breast cancer oncology. Historically, sequential monotherapy chemotherapy has been the standard treatment in second and subsequent lines of therapy. However, we are currently witnessing a therapeutic revolution with the emergence of new therapies such as immunotherapy and antibody-drug conjugates, as well as combinations of both, which are achieving increased survival rates in a disease that, unfortunately, still has a poor prognosis from the time of diagnosis. The emergence of new targeted drugs and novel molecular pathways represents the introduction of new treatment standards in advanced stages of the disease. In the coming years, we will likely witness an expansion in treatment possibilities and a shift in the optimal treatment sequence due to the introduction of these new drugs.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Henao Carrasco F, Leal Sánchez S. Cáncer de mama triple negativo: segunda y sucesivas líneas de tratamiento. Rev Cáncer 2023;37(1):8-16

DOI: 10.20960/revcancer.00033

Correspondencia:

Fernando Henao Carrasco. Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla
e-mail: ferheca@gmail.com

OPCIONES DE TRATAMIENTO EN SEGUNDA Y SUCESIVAS LÍNEAS

Los pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (TN) (definido por la falta de expresión en las células tumorales del receptor de estrógeno, del receptor de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2) tienen resultados de supervivencia pobres, con una evolución clínica agresiva en su mayoría.

Aunque la inmunoterapia ha mostrado un beneficio clínico prometedor en primera línea, la quimioterapia secuencial en monoterapia ha sido hasta hace poco el estándar de tratamiento para el cáncer de mama triple negativo metastásico previamente tratado (más allá de la primera línea) (1-3).

Sin embargo, la quimioterapia suele asociarse con tasas de respuesta bajas y resultados pobres en supervivencia libre de progresión y en supervivencia global (4-8).

La mediana de supervivencia global (SG) para el cáncer de mama triple negativo metastásico (CMTNm) es significativamente más baja que la mediana de SG para el cáncer de mama metastásico en general (2,5-3 años), con casos, como la enfermedad luminal, en los que se sitúa con una mediana de supervivencia de 63,9 meses, con los datos aportados recientemente por el estudio MONALEESA-2 (9), o los más de 5 años en cáncer de mama HER2+ con la aparición de nuevos tratamientos. La combinación de opciones terapéuticas limitadas ha hecho que el manejo de CMTNm sea particularmente difícil. Destaca la necesidad de identificar nuevas opciones de dianas sistémicas para mejorar los resultados de esta enfermedad.

En la medida de lo posible, debe contemplarse la rebiopsia en la enfermedad metastásica, ya que puede existir discordancia entre la enfermedad primaria y la metastásica (10). En un análisis de dos estudios prospectivos, las tasas de discordancia en RE, RP y HER2 entre la enfermedad primaria y la metastásica fueron del 13, del 28 y del 5 %, respectivamente, lo que puede impactar radicalmente en el tratamiento de la enfermedad (11).

SACITUZUMAB GOVITECÁN

En este escenario de segunda y de posteriores líneas de tratamiento se han estudiado en los últimos años varios fármacos con el objetivo de aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Cabe destacar una clase relativamente nueva de fármacos, los conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos (ADC), que consisten en anticuerpos monoclonales unidos químicamente a fármacos citotóxicos muy potentes. Administrados por vía intravenosa, los ADC llevan a cabo su acción al unirse en primer lugar a una pro-

teína diana específica de la célula tumoral a través de su anticuerpo monoclonal. Luego, la célula internaliza el ADC y el enlazador se escinde, liberando el fármaco citotóxico en la célula y en el microambiente, conocido como efecto *bystander* (Fig. 1). A diferencia de la mayoría de las quimioterapias estándares, la capacidad de dirigirse selectivamente a las células tumorales ha hecho de los ADC un nuevo enfoque en la terapéutica del cáncer en los últimos años.

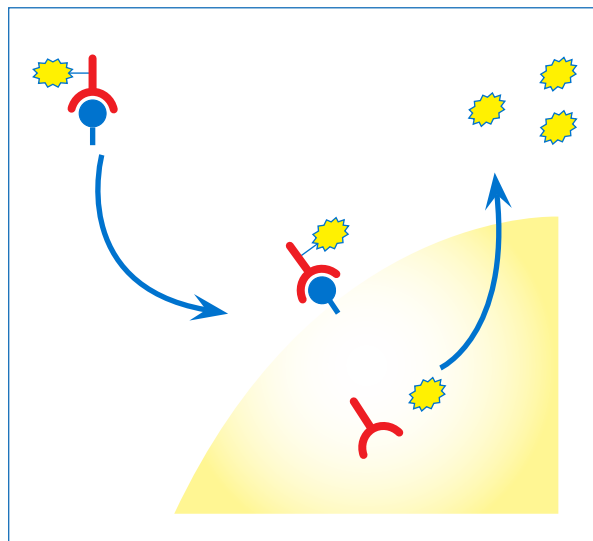


Fig. 1. Efecto bystander de ADC. El anticuerpo se une a proteína de membrana específica internándose en el interior de la célula tumoral, donde libera el agente activo. Asimismo, una parte de dicho agente se libera al microambiente, lo que produce su efecto en dicho medio también.

El aumento de la expresión del antígeno de superficie celular del trofoblasto2 (Trop-2), un transductor de señal de calcio transmembrana, conduce al crecimiento de células tumorales y se ha identificado en más del 85 % de los tumores epiteliales, incluyendo CMTN. Este descubrimiento ha llevado al desarrollo y a la aprobación de sacituzumab govitecán, un ADC que se dirige a Trop-2, para CMTNm pretratado.

Sacituzumab govitecán utiliza un anticuerpo monoclonal anti-TROP-2 humanizado hRS7IgG1k para administrar SN-38, un metabolito activo del irinotecán (inhibidor de la topoisomerasa I), a las células malignas. A diferencia de muchos otros conjugados fármaco anticuerpo, sacituzumab govitecán utiliza un enlazador CL2A capaz de hidrolizarse, de modo que SN-38 se administra tanto a la célula objetivo como al microambiente tumoral circundante. Este mecanismo minimiza la toxicidad fuera del objetivo y crea un efecto espectador que maximiza el efecto del fármaco en tumores complejos con heterogeneidad celular en la expresión de Trop-2.

Recibió su aprobación con base en el estudio ASCENT (12), un ensayo de fase III aleatorizado para pacientes pre-

viamente tratadas en enfermedad metastásica que hubieran recibido con anterioridad 2 líneas de tratamiento en el entorno de enfermedad avanzada y en las que debían haberse utilizado taxanos (para cualquier indicación). Las pacientes con metástasis cerebrales estables durante al menos 4 semanas antes del tratamiento podían participar en el ensayo, pero eran excluidas del análisis del objetivo primario.

Participaron 529 pacientes que se asignaron aleatoriamente a recibir sacituzumab govitecán frente a quimioterapia convencional elegida por el investigador (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina), con los siguientes porcentajes: eribulina, 54 %; vinorelbina, 20 %; capecitabina, 13 %, y gemcitabina, 12 %.

El objetivo primario fue la SLP y los secundarios, la supervivencia global, la TRO y la seguridad.

Los tratamientos previos incluyeron taxanos (100 %), antraciclinas (82 %), carboplatino (66 %), PD-1 o PD-L1 (27 %) y PARPi (7 %). Los pacientes habían interrumpido su tratamiento anterior principalmente debido a la progresión de la enfermedad (78 %). Aproximadamente el 30 % de los pacientes no eran triple negativos en el diagnóstico inicial.

En pacientes sin metástasis cerebrales la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses con sacituzumab govitecán y de 1,7 meses con quimioterapia (HR 0,41; IC 95 %, 0,32-0,52; $p < 0,001$). La mediana de supervivencia global fue de 12,1 meses con sacituzumab govitecán y de 6,7 meses con quimioterapia (HR 0,48; IC 95 %, 0,38-0,59; $p < 0,001$).

El beneficio de supervivencia libre de progresión de sacituzumab govitecán sobre la quimioterapia se observó consistentemente en todos los subgrupos predefinidos, incluidos pacientes de 65 años de edad o más (mediana de 7,1 frente a 2,4 meses), aquellos con más de tres tratamientos previos (5,6 frente a 2,5 meses), uso previo de inhibidores de PD-1 o PD-L1 (4,2 frente a 1,6 meses), pacientes con cáncer de mama triple negativo en el diagnóstico inicial (5,7 frente a 1,6 meses), pacientes sin cáncer de mama triple negativo en el diagnóstico inicial (4,6 frente a 2,3 meses) y aquellas con metástasis hepáticas (4,2 frente a 1,5 meses).

El porcentaje de pacientes con respuesta objetiva fue del 35 % con sacituzumab govitecán y del 5 % con quimioterapia. También se observó un beneficio clínico en todos los subgrupos evaluados. La mediana de la duración de la respuesta fue de 6,3 meses con sacituzumab govitecán y de 3,6 meses con quimioterapia (HR 0,39; IC 95 %, 0,14-1,07).

Entre todos los pacientes (con o sin metástasis cerebrales) se observó un beneficio clínico similar. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,8 meses con sacituzumab govitecán y de 1,7 meses con quimioterapia

(HR 0,43; IC 95 %, 0,35-0,54). La mediana de supervivencia global fue de 11,8 meses con sacituzumab govitecán y de 6,9 meses con quimioterapia (HR 0,51; IC 95 %, 0,41-0,62).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes de cualquier grado fueron neutropenia (63 % con sacituzumab govitecán y 43 % con quimioterapia), diarrea (59 % y 12 %), náuseas (57 % y 26 %), alopecia (46 % y 16 %), fatiga (45 % y 30 %) y anemia (34 % y 24 %) (Tabla I).

Tabla I. Efectos secundarios más frecuentes de sacituzumab govitecán

Neutropenia	63 %
Diarrea	59 %
Náuseas	57 %
Alopecia	46 %
Astenia	45 %
Anemia	34 %
Neutropenia febril de grados 3-4	6 %

La incidencia de neutropenia febril de grados 3 y 4 fue del 5 % y del 1 %, respectivamente, con sacituzumab govitecán, y del 2 % y menos del 1 %, respectivamente, con quimioterapia.

Se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en 39 pacientes (15 %) tratados con sacituzumab govitecán y 19 pacientes (8 %) tratados con quimioterapia.

Las reducciones de dosis debido a eventos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos (22 % de los pacientes que recibieron sacituzumab govitecán y 26 % de los que recibieron quimioterapia). Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron poco frecuentes y ocurrieron en 12 pacientes (5 %) en cada grupo. Un total de 3 pacientes tratados con sacituzumab govitecán y 3 tratados con quimioterapia fallecieron debido a eventos adversos (en el grupo de sacituzumab govitecán, debido a insuficiencia respiratoria [2 pacientes] y neumonía posobstructiva [1 paciente]; en el grupo de quimioterapia, debido a sepsis neutropénica, sepsis y empeoramiento del estado general del paciente relacionado con la progresión de la enfermedad [1 paciente cada uno]).

Ninguna de las muertes en el grupo de sacituzumab govitecán se relacionó con el tratamiento, mientras que una muerte en el grupo de quimioterapia se consideró relacionada con el tratamiento (sepsis neutropénica).

En resumen, sacituzumab govitecán tiene efectos tóxicos que pueden requerir manejo; sin embargo, el estudio mostró

una baja incidencia de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos (5 %). Sacituzumab govitecán se administró durante un período prolongado, hasta 22,9 meses (mediana de 4,4 meses). Los eventos adversos de grado 3 o 4 clínicamente más relevantes con sacituzumab govitecán fueron neutropenia y diarrea, que se manejaron con las medidas habituales; se presentaron con más frecuencia que en el brazo de pacientes con quimioterapia.

Los resultados con quimioterapia en monoterapia (grupo de control) que se observaron en este ensayo son ampliamente consistentes, con resultados obtenidos en estudios previos con la misma terapia.

Estos datos han posicionado a este nuevo fármaco como el tratamiento estándar en segunda línea para CMTNm (13), y así lo refleja la última guía de práctica clínica en cáncer de mama metastásico de SEOM (14) (Fig. 2).

QUIMIOTERAPIA

A la progresión a sacituzumab govitecán estaría indicada la quimioterapia con fármacos en monoterapia o en situaciones concretas, como ante una enfermedad rápidamente

progresiva o crisis visceral, en combinación, sin una secuenciación establecida actualmente. En este escenario las opciones pueden ser capecitabina, sales de platino, antraciclinas liposomales, gemcitabina, vinorelbina o eribulina.

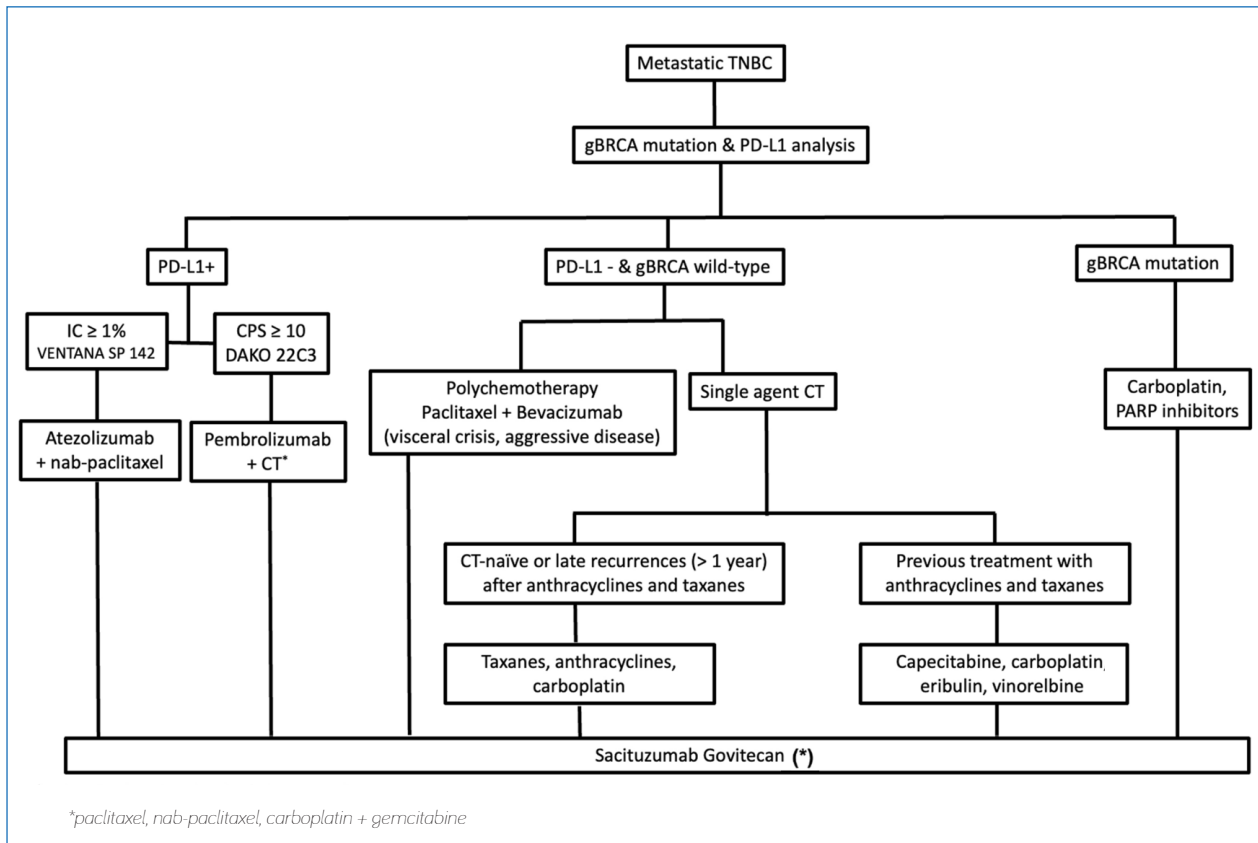
Dado que no existe un tratamiento estándar en este momento de la enfermedad, debe ofrecerse la posibilidad de participar en ensayos clínicos siempre que sea posible.

En pacientes que no han recibido previamente antraciclinas o taxanos, ya sea en monoterapia o en combinación, podrían considerarse como opción válida de tratamiento. Esta recomendación también es válida para pacientes con recurrencias tardías (> 1 año) después de completar adyuvancia o neoadyuvancia con antraciclinas o taxanos.

Para los pacientes que han progresado tanto a antraciclinas como a taxanos (o que no son candidatas para los tratamientos previamente expuestos), hay otros disponibles, con efectividad documentada:

Las antraciclinas utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico son:

- Doxorubicina (de 60 a 75 mg/m² cada tres semanas o 20 mg/m² semanalmente durante tres semanas seguido de una semana de descanso). Tasa de respuesta (ORR): del 30 al 47 % (15,16).



*paclitaxel, nab-paclitaxel, carboplatin + gemcitabine

Fig. 2. Algoritmo de tratamiento cáncer de mama metastásico triple negativo. SEOM 2022.

- Epirrubicina (de 75 a 100 mg/m² cada tres semanas o de 20 a 30 mg/m² semanalmente durante tres semanas seguidas de una semana de descanso). ORR: del 42 al 50 % (17-19).
- Doxorubicina liposomal pegilada (PLD; 40 mg/m² cada cuatro semanas). ORR: de 10 al 33 % (20,21).

Una desventaja potencial del uso de regímenes de antraciclinas es el riesgo de toxicidad cardíaca, que puede limitar la duración de la terapia basada en antraciclinas. El límite de dosis acumulada de hidrocloreuro de doxorubicina es de 450-550 mg/m². Sin embargo, para los pacientes que responden al tratamiento y lo toleran, el uso de dexrazoxano puede minimizar el riesgo de daño cardíaco relacionado con el tratamiento. Para los pacientes tratados con doxorubicina, el dexrazoxano es una opción después de una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/m² (22). El uso de una antraciclina alternativa, la PLD, también limita la cardiotoxicidad (23).

Eribulinda

El mesilato de eribulina (1,4 mg/m² los días 1 y 8 cada 21 días) se deriva de una esponja marina e inhibe la polimerización de la tubulina y de los microtúbulos. Da como resultado menos neuropatía que otros agentes dirigidos a los microtúbulos y puede administrarse con ajuste de dosis para la disfunción hepática de leve a moderada.

La actividad de la eribulina se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos (23-26). En el estudio EMBRACE, de fase III, 762 pacientes muy pretratados se asignaron aleatoriamente a recibir un tratamiento con eribulina u otra quimioterapia (a elección del investigador). La eribulina mejoró significativamente la SG (mediana de 13,1 frente a 10,6 meses) (25). La principal toxicidad de la eribulina fue la neutropenia, con neutropenia de grados 3 y 4 en el 45 % de los pacientes y neutropenia febril de grados 3 y 4 en el 5 %. La neuropatía periférica fue el evento adverso más común que condujo a la interrupción de la eribulina y ocurrió en un 5 % de los pacientes. En el subgrupo triple negativo parece que los resultados son más contundentes dentro del contexto de enfermedad.

Cabe destacar un estudio posterior en pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido tratamiento previo con antraciclinas y taxanos con el objetivo de evaluar formalmente la eribulina frente a la capecitabina como tratamiento de primera, de segunda o de tercera línea (24). A diferencia del ensayo anterior, no hubo diferencia entre la eribulina y la capecitabina en términos de SLP (cuatro meses en cada uno) o ORR (11 y 11,5 %, respectivamente). Además, no hubo una diferencia clínicamente significativa en la SG (15,9 frente a 14,5 meses, respectivamente; HR 0,88; IC 95 %, 0,77-1,00).

Vinorelbina

En cuanto a la vinorelbina, es un agente que se administra generalmente por vía intravenosa en dosis semanales de 30 mg/m² (días 1 y 8 cada 21 días) (27). La vinorelbina causa pocas náuseas, vómitos y alopecia y es activa como agente único (ORR: del 25 al 45 %), incluso en pacientes muy tratados previamente (28-30). Existe también la posibilidad de su uso de manera metronómica con formulación oral, estudiado en los ensayos VICTOR-1, 2 y 3 con 40 mg oral tres veces a la semana; el estudio VICTOR-3 se dirige especialmente a población triple negativa. En estos estudios se confirman la seguridad y el beneficio del tratamiento con vinorelbina metronómica, ampliamente empleada en pacientes frágiles (31).

Otros agentes

Gemcitabina

Aunque los datos sugieren que la gemcitabina es activa en combinación con paclitaxel en el cáncer de mama metastásico de primera línea, la gemcitabina (comúnmente de 800 a 1000 mg/m² los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días) se usa a veces como agente único.

La gemcitabina parece atravesar la barrera hematoencefálica y puede ser una buena opción en pacientes con antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central (32). La alopecia y la toxicidad gastrointestinal son leves y su uso no se asocia con neuropatía significativa. La gemcitabina se tolera bien y es activa en el cáncer de mama metastásico, aunque cuando se comparó directamente la gemcitabina con la epirrubicina semanal como quimioterapia de primera línea en personas que no habían estado expuestas previamente a una antraciclina resultó en un tiempo significativamente más corto hasta la progresión de la enfermedad y una SG más baja (33-35). La trombocitopenia puede ser una toxicidad limitante de la dosis, especialmente en pacientes muy pretratados.

Ixabepilona

La ixabepilona es una epotilona, una clase de agentes polimerizantes de tubulina no taxanos que tienen actividad en pacientes resistentes a los taxanos. Como tratamiento de agente único, la ixabepilona (40 mg/m² cada 21 días) resultó en un ORR del 19 %, con una mediana de duración de la respuesta de 5,7 meses en un ensayo clínico (36). La mediana de SG fue de 8,6 meses. La neuropatía periférica de grados 3 y 4 ocurrió en el 14 % de los pacientes.

A pesar de la aprobación de la FDA, no está disponible en Europa porque el Comité de Medicamentos para Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos concluyó

que el beneficio era, en el mejor de los casos, marginal y que el riesgo de neuropatía periférica era significativo (37).

Etopósido

El etopósido oral (50 mg/m² diarios durante 21 días cada 28 días) es una opción de última línea para pacientes con enfermedad de crecimiento lento que desean un agente oral. El etopósido ha mostrado una ORR del 30 % en pacientes pretratados, pero puede producir toxicidad hematológica y gastrointestinal (38-40).

Sales de platino

El carboplatino y el cisplatino pueden usarse en monoterapia o en combinación. El uso como agente único en pacientes con mutaciones de la línea germinal en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama 1 y 2 (*BRCA1* y *BRCA2*), u otra deficiencia de recombinación homóloga, está respaldada por algunos estudios. Los datos disponibles sugieren que la tasa de respuesta al cisplatino es más alta entre los pacientes sin quimioterapia previa que entre los pacientes que recibieron tratamiento previo (ORR 42 a 54 % frente a menos del 10 %, respectivamente) (41).

La combinación de carboplatino y gemcitabina se ha aceptado como brazo de control por la EMA y la FDA en ensayos aleatorizados y, de hecho, mostró una actividad significativa (SSP de alrededor de 5 meses y mediana de SG de alrededor de 1 año como terapia de primera línea). La combinación es activa en pacientes resistentes a antraciclinas y taxanos y es una opción aceptable en pacientes jóvenes con enfermedad sintomática agresiva (42).

El carboplatino como tratamiento de primera línea para pacientes con TNBC o CMM asociado a *BRCA1* o *BRCA2* de línea germinal (gBRCA) fue tan efectivo como docetaxel en el ensayo TNT aleatorizado de fase III (44). Aunque no hubo diferencias en ORR o PFS en la población no seleccionada (ORR: 31,4 % con carboplatino frente al 34,0 % con docetaxel), los portadores de la mutación gBRCA tuvieron una diferencia absoluta del 34,7 % en ORR (68 % frente a 33 %, $p=0,03$; biomarcador, interacción del tratamiento, $p=0,01$), lo que también se tradujo en diferencias significativas en la SLP (6,8 frente a 3,1 meses, $p=0,04$). Con base en estos resultados, el carboplatino puede considerarse como una opción para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico en primera línea y podríamos adaptar estos resultados a pacientes pretratadas.

INMUNOTERAPIA

Se ha demostrado que atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel mejora la SLP en pacientes con TNBC me-

tastásico en comparación con nab-paclitaxel en monoterapia en primera línea, según los resultados del estudio IMPASSION-130. Esto ha llevado a plantear si el beneficio se mantiene en líneas posteriores con la combinación.

A día de hoy la inmunoterapia en CMTN solo está aprobada en pacientes no pretratadas (escenario de primera línea para enfermedad avanzada PD-L1 positiva y neoadyuvancia).

El ensayo de fase II PANGEA-Breast (43) evaluó una nueva combinación de quimioinmunoterapia que induciría sinérgicamente un beneficio clínico a largo plazo en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo. El tratamiento consistió en ciclos de 21 días de 200 mg de pembrolizumab (día 1) más gemcitabina (días 1 y 8). El objetivo principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR).

Incluyó a 21 pacientes con cáncer de mama triple negativo. Su mediana de edad fue de 49 años; 15 pacientes tenían afectación visceral y 16 tenían ≤ 3 localizaciones metastásicas. Se informó de la interrupción del tratamiento debido a progresión de enfermedad en 16 pacientes. La TRO fue del 15 % (IC 95 %: 3,2-37,9). Cuatro pacientes estaban en tratamiento > 6 meses antes de la progresión.

Se llevó a cabo una serie de análisis de biomarcadores inmunes y se vio que pacientes con mayor infiltración de TIL (≥ 20 %) y mayor PD-L1 por CPS (≥ 10) presentaban mejores ORR, pero ni la expresión de PD-L1 ni los TIL pudieron subclasificar algún subgrupo que obtuviera mayor beneficio con la combinación.

Estos datos confirman que los pacientes que se benefician de esquemas de quimioinmunoterapia en el CM deben seleccionarse cuidadosamente.

Pembrolizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de tumores no resecables o metastásicos con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR), así como para tumores con alta carga tumoral mutacional (TMB) que han progresado después de un tratamiento previo y que no tienen opciones alternativas satisfactorias de tratamiento. Podría intentarse el tratamiento con pembrolizumab para pacientes sin tratamiento previo con inmunoterapia con estos marcadores moleculares, pero solo cuando la quimioterapia (y otras moléculas, como los inhibidores de PARP para portadores de BRCA) ya no es eficaz o no se tolera.

Los ensayos que respaldan la aprobación de pembrolizumab para estas indicaciones no incluyeron a pacientes con cáncer de mama, pero se demostró la eficacia en otros tipos de cánceres, incluido los de cuello uterino, de endometrio y de ovario.

TERAPIAS DIRIGIDAS

En ausencia de terapias dirigidas para estas pacientes, la única excepción es la población con cáncer de mama TN portadora de variante patogénica germinal en el gen *BRCA*, en la que los inhibidores de poliadenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP) han demostrado en dos ensayos clínicos de fase III un incremento en SLP respecto a la quimioterapia estándar (capecitabina, eribulina o vinorelbina). Se trata de los ensayos OlympiAD (44), con olaparib, y EMBRACA (45), con talazoparib, ambos para pacientes *BRCA* mutadas previamente tratadas para la enfermedad metastásica.

El ensayo OlympiAD incluyó a 121 pacientes portadores de variante patogénica en el gen *BRCA* con enfermedad triple negativa metastásica. Todos habían recibido antraclicinas y taxanos en el contexto de adyuvancia o enfermedad avanzada. Los pacientes que recibieron olaparib experimentaron una SLP a favor de olaparib frente a QT de 7 frente a 4,2 meses (HR 0,43; IC 95 %: 0,29-0,63). El estudio general, que también incluyó a pacientes con enfermedad con receptor hormonal positivo y HER2 negativo, también fue positivo, pero el aumento de SLP observada con olaparib fue más evidente en la población triple negativa.

De manera similar, en el subgrupo de CMTN del ensayo EMBRACA, que también incluyó a pacientes con cáncer de mama avanzado y variante patogénica en el gen *BRCA* en línea germinal, talazoparib mejoró la SLP en relación con la quimioterapia como agente único a favor de talazoparib frente a QT de 8,6 frente a 5,6 meses (HR 0,60; IC 95 %: 0,41-0,87).

La justificación para el uso de inhibidores de PARP como terapia contra el cáncer es que PARP está involucrado en los eventos moleculares que conducen a la reparación celular del daño en el ADN. Cuando se inhibe PARP1 se acumulan roturas de ADN de doble cadena y, en condiciones normales, se reparan a través del mecanismo de recombinación homóloga dependiente de la vía *BRCA*. Los investigadores plantearon la hipótesis de que la inhibición de PARP, en combinación con quimioterápicos que dañan el ADN, haría que los tumores que carecen de la función *BRCA* fueran extremadamente sensibles, una hipótesis que se ha confirmado tanto en el campo preclínico como en el clínico. Dadas las características clinicopatológicas compartidas entre el cáncer de mama con mutación *BRCA* y los CMTN, la eficacia y la seguridad de los inhibidores de PARP están probándose en ambos entornos. Sin embargo, los inhibidores de PARP continúan en fase de investigación para el CMTN esporádico.

Dado que los inhibidores del PARP constituyen una nueva opción de tratamiento para pacientes con mutación de *BRCA*, se plantea la discusión actual de si es necesario testar a todos los pacientes metastásicos triples negativos

con secuenciación de NGS, y así queda reflejado en la última guía de cáncer de mama y ovario hereditario de la SEOM (46).

A la progresión a iPARP en primera línea, y posteriormente a sacituzumab govitecán en segunda línea, estaría indicada una tercera línea con quimioterapia. Tanto las sales de platino como los taxanos se consideran inicialmente opciones correctas basándonos en el perfil de toxicidad de cada una para su elección. Sin embargo, las guías ASCO han sugerido las sales de platino sobre los taxanos para portadoras de *BRCA1/2* con cánceres de mama avanzados (47), según un ensayo aleatorizado de carboplatino frente a docetaxel en la terapia de primera línea de CMTN que se describe a continuación, lo que podría extrapolarse al uso de quimioterapia en pacientes *naïve* de este tratamiento a la progresión a otras vías terapéuticas.

HER2-LOW

Alrededor del 60 % de los cánceres de mama metastásicos categorizados como HER2 negativos expresan niveles bajos de HER2 (HER2 bajo), lo que es clínicamente significativo.

Más allá del papel ya establecido en los tumores HER2 positivos, trastuzumab deruxtecán tiene la aprobación regulatoria de la FDA para pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-*low* (inmunohistoquímica [IHC] 1 + o IHC 2+ / hibridación *in situ* negativa) que han recibido quimioterapia previa en el entorno metastásico o desarrollaron recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los seis meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante.

Se basa en el estudio aleatorizado Destiny Breast-04, con 557 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían recibido una o dos líneas previas de quimioterapia, todas con inmunohistoquímica (IHQ) tumoral 1+ para HER2 o 2+ en IHQ con FISH negativo (48). En este ensayo, el ADC trastuzumab deruxtecán resultó en una supervivencia global y libre de progresión más larga en comparación con el tratamiento con quimioterapia elegida por el investigador. La mediana de SLP fue de 9,9 meses frente a 5,1 meses, respectivamente, entre los que recibieron trastuzumab deruxtecán frente a QT (HR 0,50; IC 95 %: 0,40-0,63); la mediana de SG fue de 23,4 meses frente a 16,8 meses, respectivamente (HR 0,64; IC 95 %: 0,49-0,84). Aproximadamente el 11 % de los pacientes que participaron en este estudio tenían enfermedad con receptores hormonales negativos, lo cual es una población baja en comparación con el global, pero el beneficio de trastuzumab deruxtecán sobre la quimioterapia se observó tanto en los subgrupos de receptores de hormonas positivos como negativos, por lo que sería una opción a tener en cuenta en esta población.

Se produjeron eventos adversos de grado ≥ 3 en el 53 % de los pacientes que recibieron trastuzumab de-ruxtecán y en el 67 % de los que recibieron quimioterapia. Se produjo enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el fármaco en el 12 % que recibió trastuzumab deruxtecán, con un 0,8 % de pacientes con eventos de grado 5.

Trastuzumab deruxtecán ya ha sido incluido en las últimas actualizaciones de las guías ASCO.

FUTURO

Actualmente hay varias líneas de investigación en cáncer de mama TN que incluyen inhibidores de EGFR, FGFR, VGFR o de la vía PI3K-AKT-mTOR. Sin embargo, dado el conocimiento de los distintos subtipos moleculares del cáncer de mama TN, se ha hecho especial hincapié en los inhibidores del receptor androgénico (AR) para los subtipos LAR. Hay en marcha ensayos clínicos de fases II y III con bicalutamida o enzalutamida en monoterapia o en combinación con quimioterapia o inhibidores de CDK para determinar su eficacia en tumores AR positivo. Aunque también está por determinar cuál debería ser la manera estándar de determinar el AR.

En cuanto a la activación de la vía PI3K en cáncer de mama triple negativo, se han encontrado mutaciones en *PI3KCA* o AKT en el subtipo LAR más que en el fenotipo basal. En relación con la inhibición de esta vía, hay en desarrollo dos fármacos paninhibidores de AKT (ipatasertib y capivasertib) que han explorado su eficacia en dos ensayos de fase II en primera línea metastásica en combinación con paclitaxel frente a paclitaxel: estudios LOTUS y CAPITELLO, respectivamente. En ambos se objetivó un incremento modesto en SLP (6,2 meses para ipatasertib frente a 4,9 meses, y 5,9 meses para capivasertib frente a 4,2 meses) en la población por intención de tratar, que fue más marcado en la población con alguna alteración en la vía PI3K/AKT/PTEN (9 frente a 4,9 meses para ipatasertib y 9,3 frente a 3,7 meses para capivasertib). Está por ver cuál puede ser el mejor método de selección biomarcador de respuesta a este grupo de fármacos (pérdida de PTEN por IHQ, secuenciación masiva de alteraciones en la vía PI3K/AKT/PTEN), así como los resultados de los estudios confirmatorios de fase III, en marcha.

Igualmente, existen datos de inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas, como trilaciclib, para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico que se ofrecerán como una posible alternativa futura.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama triple negativo más allá de la primera línea constituye un reto en el manejo y en el tratamiento para el oncólogo médico. La aparición de nuevas terapias, como

los ADC con sacituzumab govitecán como referente, son un gran paso a la hora de aumentar el beneficio en términos de supervivencia y de calidad de vida de las pacientes afectadas por esta enfermedad. La secuenciación de tratamientos en monoterapia de quimioterapia sería el estándar de tratamiento en las pacientes con cáncer de mama triple negativo más allá de la primera línea tras sacituzumab govitecán. Se presentan nuevas alternativas, como terapias dirigidas en cáncer de mama triple negativo metastásico, pero deben incrementarse los esfuerzos en la investigación para incrementar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2016;10:25-36.
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 2017;31:244-59.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 5. 2020 July 15.
4. Pérez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2- negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:261-71.
5. Brufsky A, Valero V, Tiangco B, et al. Second-line bevacizumab-containing therapy in patients with triple-negative breast cancer: subgroup analysis of the RIBBON-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1067-75.
6. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, et al. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2016;27:1525-31.
7. Park IH, Im S-A, Jung KH, et al. Randomized open label phase III trial of irinotecan plus capecitabine versus capecitabine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane: PROCEED trial (KCSG BR 11-01). *Cancer Res Treat* 2019;51:43-52.
8. Cortés J, Lipatov ON, Im S-A, et al. KEYNOTE-119: phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):859-60.
9. Khasraw M, Brogi E, Seidman AD. The need to examine metastatic tissue at the time of progression of breast cancer: is re-biopsy a necessity or a luxury? *Curr Oncol Rep* 2011;13:17.
10. Amir E, Clemons M, Freedman OC, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in patients with breast cancer: Pooled analysis of two large prospective studies. *J Clin Oncol* 2010;28S:ASCO #1007.
11. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecán (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S1142-215.
12. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49.
13. Andersson M, Daugaard S, von der Maase H, et al. Doxorubicin versus mitomycin versus doxorubicin plus mitomycin in advanced breast cancer: a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1181.
14. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385.
15. Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in

- metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1998;16:3720.
16. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Langkjer ST, et al. Phase III study of intravenous vinorelbine in combination with epirubicin versus epirubicin alone in patients with advanced breast cancer: a Scandinavian Breast Group Trial (SBG9403). *J Clin Oncol* 2004; 22:2313.
 17. Nielsen D, Dombrowsky P, Larsen SK, et al. Epirubicin or epirubicin and cisplatin as first-line therapy in advanced breast cancer. A phase III study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:459.
 18. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440.
 19. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3893.
 20. Swain SM. Adult multicenter trials using dexrazoxane to protect against cardiac toxicity. *Semin Oncol* 1998;25:43.
 21. Manso L, Moreno Antón F, Izarzugaza Perón Y, et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in HER2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. *Breast J* 2019;25:219.
 22. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33:594.
 23. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914.
 24. Yuan P, Hu X, Sun T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 2019;112:57.
 25. Vogel C, O'Rourke M, Winer E, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol* 1999;10:397.
 26. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219.
 27. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1245.
 28. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2567.
 29. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Anticancer Res* 1999;19:4535.
 30. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:215.
 31. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Gemcitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer: a phase II trial. *Oncology* 2002;62:2.
 32. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol* 2005;16:899.
 33. Pérez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407.
 34. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Recommendation for refusal of marketing authorization for ixabepilone [acceso: 21 de septiembre de 2017]. Disponible en: [http://www.esmo.org/no_cache/view-news.html?tx_ttnews\[tt_news\]=480&tx_ttnews\[backPid\]=585&cHash=9385b0342b](http://www.esmo.org/no_cache/view-news.html?tx_ttnews[tt_news]=480&tx_ttnews[backPid]=585&cHash=9385b0342b)
 35. Martín M, Lluch A, Casado A, et al. Clinical activity of chronic oral etoposide in previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:986.
 36. Puzstai L, Walters RS, Valero V, et al. Daily oral etoposide in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21:442.
 37. Saphner T, Weller EA, Tormey DC, et al. 21-day oral etoposide for metastatic breast cancer: a phase II study and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2000;23:258.
 38. Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J* 2010;16:53.
 39. De la Cruz-Merino L, Gion M, Cruz-Jurado J, et al. Pembrolizumab Plus Gemcitabine in the Subset of Triple-Negative Advanced Breast Cancer Patients in the GEICAM/2015-04 (PANGEA-Breast) Study. *Cancers (Basel)* 2021;13(21):5432.
 40. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523.
 41. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753-63.
 42. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24:628.
 43. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387:9.
 44. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:942-50.
 45. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, et al. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2-negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR-2 study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;106(3):501-9.
 46. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. *Clin Breast Cancer* 2019;19(2):e306-18.
 47. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, et al. AI SEOM Clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22:193-200.
 48. García-Sáenz JA, Blancas I, Echavarría I, et al. SEOM-GEICAM-SOL-TI clinical guidelines in advanced breast cancer. (2022) *Clin Transl Oncology* 2023 May 6. DOI: 10.1007/s12094-023-03203-8

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama triple negativo avanzado

Javier Blanco Ávila¹, María Olmedo López-Frías¹, Sandra Rubio Bernabé¹, Marta Santisteban Eslava^{1,2}

¹Departamento de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. ²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Gobierno de Navarra. Pamplona

Resumen

El cáncer de mama triple negativo se caracteriza por una alta tasa de recaídas con respecto al resto de subtipos biológicos y por un peor pronóstico, con una supervivencia que no alcanza los 2 años desde la aparición de las metástasis a distancia. Esto es debido en gran medida a la gran heterogeneidad intratumoral, a la ausencia de dianas oncogénicas drogables identificadas y a una mayor agresividad tumoral, que conllevan una alta tasa de resistencias terapéuticas. Con este artículo pretendemos ahondar en la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas en estudio (anticuerpos droga conjugados, terapia endocrina antiandrogénica, inhibidores de PARP, inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmune y/o con terapia celular) en monoterapia o en diferentes combinaciones para las pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo que puedan impactar en la supervivencia de las pacientes.

Palabras clave:

Cáncer de mama triple negativo.
Estadio avanzado.
Nuevas terapias.

Abstract

Advanced triple negative breast cancer has a grim prognosis due to a higher relapse and a shorter overall survival as compared to other breast cancer biologic subtypes. This fact is due to a higher intra-tumoral heterogeneity as well as to the lack of molecular oncogenic pathways or targets identified, that could explain a more aggressive tumoral behavior as well as the development of therapeutic resistances. Our aim with this review is to go deeper into new therapeutic strategies under clinical research (antibody drug conjugates, androgen receptor signaling inhibitors, PARP inhibitors, immune check point inhibitors, immune active and adoptive cell therapy) administered as monotherapy or in different combinations that could impact on advanced triple negative breast cancer patients outcome.

Keywords:

Triple negative breast cancer. Advanced disease. Therapeutic innovation.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Blanco Ávila J, Olmedo López-Frías M, Rubio Bernabé S, Santisteban Eslava M. Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama triple negativo avanzado. Rev Cáncer 2023;37(1):17-29

DOI: 10.20960/revcancer.00029

Correspondencia:

Marta Santisteban Eslava. Departamento de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona
e-mail: msantisteb@unav.es

INTRODUCCIÓN

Según los últimos datos sobre el cáncer publicados por SEOM, el cáncer de mama (CM) sigue siendo el tumor más diagnosticado en España en las mujeres, con una incidencia de 34 750 nuevos casos en 2022. La mortalidad global, por otro lado, es relativamente baja debido a una discreta letalidad de esta patología tumoral con relación al resto de tumores sólidos (6,9 % del total de todos los cánceres) (1). Sin embargo, la supervivencia varía enormemente en función del subtipo biológico y el subtipo triple negativo (TN) es el de peor pronóstico, afecta predominantemente a mujeres más jóvenes, con mutaciones germinales en *BRCA1* y de raza negra. Esta variabilidad en la mortalidad se ve influida por su agresividad y por su tendencia a metastatizar a nivel cerebral y visceral hasta en el 45 % de los casos (2).

Se estima que la mediana de supervivencia global de las pacientes con CMTN avanzado oscila alrededor de los 15 meses, sin grandes mejoras en los últimos años en este subtipo biológico (3). Recientemente se ha publicado una nueva clasificación pronóstica para las pacientes metastáticas *de novo* en la que se establecen cuatro categorías basadas en la tasa de supervivencia global a 3 años (superior a 70 %, 50-70 %, 25-50 % y menor del 25 %) en función de variables clínicas, biológicas y de número y localización de focos de enfermedad a distancia; el subtipo biológico triple negativo es un factor determinante (4).

Los diferentes subtipos de tumores de mama (luminales, HER2 y TN) tienen un marco genético, transcripcional, histológico y clínico muy diferente (2), que precisan de una individualización terapéutica. Académicamente, los tumores TN se caracterizan por la ausencia de los receptores hormonales (RH), nucleares (receptores de estrógenos [RE] y progesterona [RP]), así como del receptor de membrana citoplasmática HER-2 (o ausencia de amplificación del gen *erBb2*). En este sentido, se está proponiendo reconsiderar incluir en la definición de los CMTN a aquellas pacientes con CM con expresión de receptores hormonales baja (< 10 %), ya que han demostrado un comportamiento biológico, una respuesta a las terapias y una supervivencia a 15 años similar al CMTN puro (aquel con ausencia absoluta de expresión de RH) (5).

Los avances a nivel genético (carga mutacional o mutaciones puntuales drogables), así como la importancia del microambiente tumoral (linfocitos infiltrantes de tumor [TIL], eje PD-L1/PD-1, macrófagos y fibroblastos), pueden influir en el abordaje del CMTN (6). Esta gran diversidad genética ha puesto sobre la palestra que los CMTN son una entidad muy heterogénea que abarca múltiples subtipos con rasgos diferenciales; y por este motivo, en los escenarios precoces y avanzados, la tendencia es a tratar tanto el tumor como su estroma.

La primera clasificación basada en transcriptómica llevada a cabo por Lehmann y cols. subdivide a los CMTN en seis subtipos: *basal-like 1* (BL1), *basal-like 2* (BL2), mesenquimal (M), célula madre *mesenquimal-like* (MSL), inmunomodulador (IM), y *luminal like* con expresión de receptores de andrógenos (RA) (7,8). Posteriormente, en un estudio genómico de ARN y ADN con unas 200 muestras de pacientes con CMTN, se simplifica a cuatro grupos pronósticos (fusión de los grupos IM y MSL, ya que estos tenían coincidencias en cuanto a características de TIL y estroma), identificando biomarcadores específicos para cada grupo y un potencial escenario de desarrollo para las terapias biológicas dirigidas (9).

En trabajos posteriores, estudios de multómica han permitido establecer diferencias genómicas y espectros diversos de vulnerabilidad farmacológica que sugieren nuevas estrategias en los tumores mesenquimales, ya que debido a la ausencia de células inmunes y PD-L1 precisan abordajes diferentes a la inmunoterapia (7).

Profundizando en estos cuatro subtipos biológicos, nos encontramos que los subtipos RA o IM se caracterizan por la expresión de RA y de receptores de mucina en la superficie (MUC1). Genómicamente, presentan menos complejidad y característicamente tienen mutaciones en los genes *PIK3CA*, *AKT1*, *NF1*, *GATA3*, y *CDH1*. A nivel inmunológico presentan baja infiltración por TIL, por lo que se consideran tumores fríos. El subtipo M se caracteriza por la expresión de receptores de crecimiento de plaquetas (PDGFR α), receptor c-Kit, factor de crecimiento (TGF- β) y factores de movilidad celular. A nivel genómico no presentan muchas alteraciones, pero sí se ha observado activación de la vía de PI3K. El subtipo BL-1 se caracteriza por un aumento de la expresión de genes relacionados con la proliferación celular (*BUB1*, *CENPF*, *RFS*, *PRC1*, etc.). En su complejo genoma, destaca por una alta tasa de mutaciones somáticas en el gen supresor *TP53* y por un déficit de recombinación homóloga. A nivel inmune expresan V-Set Domain Containing T-cell activation inhibitor 1 (VTCN1), así como baja infiltración por TIL. Finalmente, el subtipo BL-2 se caracteriza por la activación de las señales de crecimiento celular, glicólisis y gluconeogénesis. A nivel genómico hay un alto número de mutaciones en *TP53*, y más del 90 % presentan deficiencia de recombinación homóloga. A nivel inmunológico se enmarcan dentro de los tumores calientes (8,10).

De manera característica a todos estos subtipos comentados, el CMTN se encuentra muy relacionado con las mutaciones de los genes *BRCA1*. El 85 % de los tumores diagnosticados en este grupo de pacientes son TN, y entre el 11 y 19 % de las pacientes con CMTN tiene mutación *BRCA1* somática y/o germinal (8).

Por otro lado, se ha descubierto que las metástasis tienen menos activación de los genes inmunomoduladores que el tumor primario; con especial activación de aquellos ge-

nes relacionados con los mecanismos de escape de la respuesta inmune (*HLA-G*, *TIM3*, *LAG3*, *CD73*, *CCL2*, *CCR2* y *CSF1R36*) (8). Además, comparando las metástasis, se han encontrado menos TIL, menos expresión de PD-L1 y menor número de células dendríticas con respecto al tumor primario (11).

A pesar de esta riqueza molecular expuesta, el tratamiento estándar para el CMTN avanzado actualmente sigue siendo la quimioterapia (QT). En este ámbito, el uso de platinos en pacientes con CM avanzado con mutación germinal en *BRCA* ha demostrado beneficio en la tasa de respuestas con respecto al docetaxel (12). El avance más notorio ha sido una mejoría en la SG con la adición de inhibidores de puntos de control inmune (IPCI) al esquema de QT en aquella población de pacientes TN enriquecida en infiltrado inflamatorio y que como mecanismo adaptativo expresan PD-L1 (13,14).

Las toxicidades de las terapias sistémicas siguen siendo un factor limitante que repercute negativamente en la calidad de la vida de las pacientes, a pesar del interés y la importancia que ha adquirido este aspecto en el entorno clínico en los últimos años. En este sentido, debemos tener en cuenta la idiosincrasia individual, las comorbilidades, el estado funcional, la edad, la medicación concomitante y los tratamientos previos recibidos por nuestras pacientes para optimizar los tratamientos oncológicos en el escenario de enfermedad TN avanzada.

La discrepancia en las respuestas es probable que esté relacionada con una pobre individualización terapéutica en esta patología con una heterogeneidad destacable. Este hecho hace ver la importancia de la búsqueda, ya no solo de biomarcadores que nos ayuden a seleccionar mejor a las pacientes para un determinado tratamiento, sino también de nuevas dianas accionables acordes a los mecanismos patogénicos de cada subtipo molecular.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La introducción de nuevos fármacos como los antiandrógenos, la inmunoterapia basada en fármacos anti-PD-1/PD-L1 (IPCI), los inhibidores de PARP y los anticuerpos droga conjugados (ADC) son un claro ejemplo de la dirección que está tomando la investigación clínica en el CMTN (Fig. 1).

Anticuerpos droga conjugados

Monoterapia

Desde la aprobación por parte de la FDA (abril de 2020) y de la EMA (octubre de 2021) del sacituzumab govitecán para pacientes con CMTN localmente avanzado irreseccable o metastásico, pretratadas con al menos dos líneas

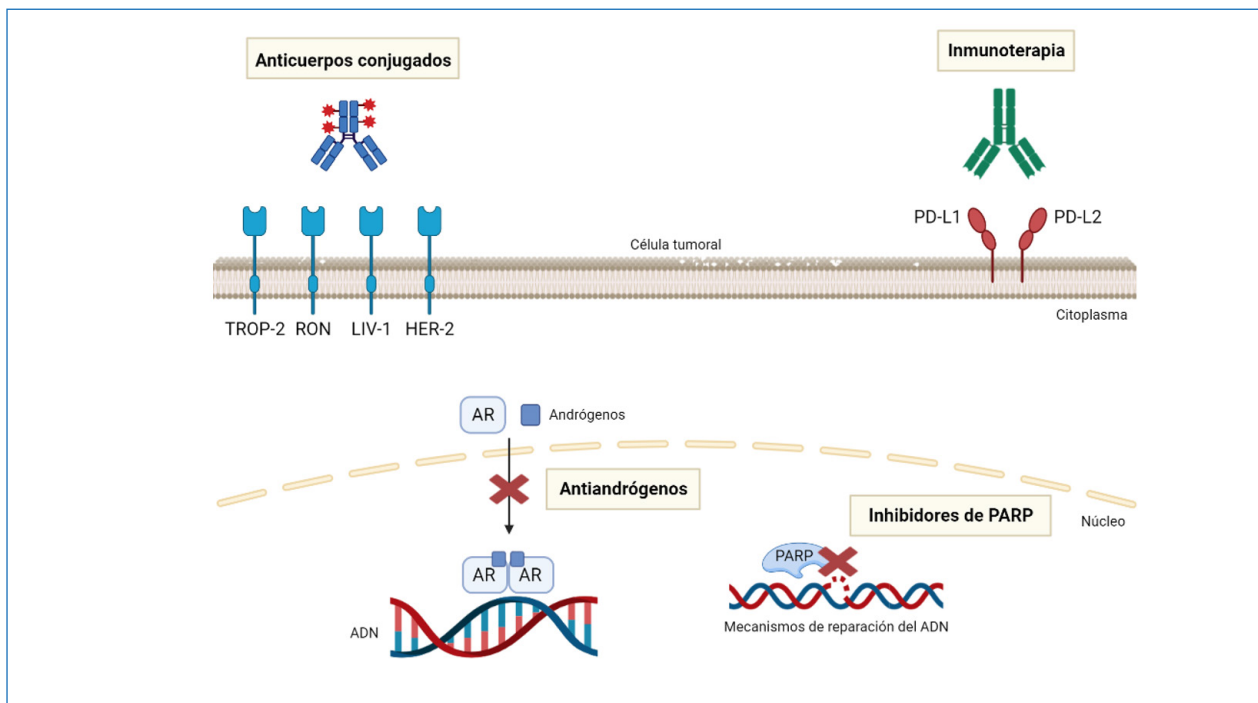


Fig. 1. Esquema de las nuevas estrategias terapéuticas aplicadas en CMTN avanzado en los últimos años y su acción en las distintas localizaciones de la célula tumoral.

previas, los anticuerpos droga conjugados (ADC) han adquirido un papel muy importante en el tratamiento de esta enfermedad.

El sacituzumab govitecán es un anticuerpo conjugado dirigido contra el antígeno de superficie celular trofoblástico-2 (TROP-2), unido mediante un enlace hidrolizable (*linker*) a un citostático inhibidor de la topoisomerasa I, el govitecán. Este tratamiento se ha comparado, en mujeres con CMTN metastásico en progresión a al menos dos líneas de tratamiento, con distintas quimioterapias en el estudio ASCENT, y ha demostrado una mejoría de la supervivencia libre de progresión (SLP) (5,6 meses frente a 1,7 meses, HR: 0,41; IC 95 %: 0,32-0,52) y en la supervivencia global (SG) (12,1 meses frente a 6,7 meses, HR: 0,48; IC 95 %: 0,38-0,59) (15).

La peculiaridad de estas moléculas, fruto de los avances en bioingeniería farmacológica, es que reconocen una diana específica en la célula tumoral y favorecen la entrada de la droga en su interior, generando un efecto terapéutico selectivo. Además, los ADC con enlaces escindibles y citostáticos permeables a la membrana celular pueden ejercer su acción sobre otras células tumorales vecinas localizadas en la proximidad de las células con el antígeno de membrana, conocido como el efecto *bystander*, de gran interés en estos tumores tan heterogéneos (16). Pequeñas alteraciones en cualquiera de sus componentes (anticuerpo, citostático o *linker*) implican cambios muy significativos en la eficacia del ADC dependiendo de las características de los distintos componentes que lo forman, así como su interacción entre ellos, con el tumor y con el microambiente (17).

A raíz de los prometedores resultados obtenidos con el sacituzumab govitecán se están desarrollando nuevas moléculas con diferentes anticuerpos dirigidos contra otros receptores celulares unidos a distintos citostáticos. Uno de ellos es el datopotamab deruxtecán, un anticuerpo humanizado contra TROP-2, que ha demostrado resultados preliminares prometedores y que comparte características similares con el sacituzumab govitecán, con un beneficio clínico incluso en pacientes que ya habían recibido este último ADC. Esto puede deberse a que, aunque ambos van dirigidos contra el antígeno TROP-2 y están unidos a citostáticos con el mismo mecanismo de acción, existen diferencias entre ellos, como, por ejemplo, el deruxtecán, que es 10 veces más potente que el govitecán. Además, la vida media del datopotamab deruxtecán es mayor que la del sacituzumab govitecán, por lo que permite que este primer ADC se pueda administrar cada 3 semanas, sin dosis intermedias (18,19).

Otro anticuerpo conjugado que se encuentra actualmente en investigación es el ladiratuzumab vedotina contra la proteína de membrana LIV-1, presente tanto en CM luminales como TN. En el estudio de escalada de dosis en monoterapia, se evidenció una prometedora actividad antitumoral en mujeres multitratadas con una muy moderada SLP de 3 meses (19-21).

No obstante, hay que tener en cuenta que todos estos nuevos ADC se encuentran en fase de investigación y que es necesario continuar realizando estudios para confirmar la eficacia de dichos anticuerpos. Por ejemplo, otro de los nuevos ADC estudiados, el glembetumumab vedotina, dirigido contra la glicoproteína transmembrana no metastásica B codificada por un gen que se sobreexpresa en el 40 % de los CMTN, demostró en un ensayo de fase I un beneficio en tasa de respuestas (ORR) de un 20 % y en la SLP (17,9 semanas; IC 95 %: 9,1-19,9) (22). Posteriormente, se realizó el estudio de fase IIb METRIC, cuyo objetivo era valorar la efectividad de dicho tratamiento comparándolo con capecitabina. En dicho estudio no se observó mejoría significativa de la SLP (2,9 meses frente a 2,8 meses, HR: 0,95; IC 95 %: 0,71-1,29) ni de la SG (8,9 meses frente a 8,7 meses, HR: 1,06; IC 95 %: 0,78-1,43) con el ADC en comparación con la fluoropirimidina oral, lo que llevó a la suspensión de su desarrollo (20-22).

Otra diana contra la que se está investigando crear un anticuerpo conjugado es contra el receptor RON con actividad tirosina cinasa, que es codificado por un gen de la familia del protooncogén *MET*, que está implicado en la malignidad y quimiorresistencia del CM y que se encuentra presente en la mayoría de los CMTN (20,23).

No obstante, no solo se están creando nuevos anticuerpos conjugados, sino que también se está investigando si algunos de los tratamientos ya existentes y aplicados a subtipos biológicos HER2 positivo en escenario avanzado pueden ser eficaces en el cáncer de mama triple negativo con una baja expresión de HER2 y/o ausencia de amplificación de *erbB2*. Es el caso del trastuzumab deruxtecán, que ha demostrado recientemente resultados favorables en el ensayo DESTINY Breast 04 en cuanto a SLP (8,5 meses frente a 2,9 meses, HR: 0,46; IC 95 %: 0,24-0,89) y SG (18,2 meses frente a 8,3 meses, HR: 0,48; IC 95 %: 0,24-0,95) en pacientes HER-2 *low* (HER-2 +/+++ o HER-2 ++/+++ con ISH negativa, sin amplificación de *erbB2*). En concreto en la cohorte de CMTN avanzado, los datos exploratorios revelan un beneficio absoluto de 5,6 y 9,9 meses, respectivamente, en SLP y SG, comparado con el tratamiento de elección del médico con mono quimioterapia (24).

Combinaciones

Además, existen estudios en la actualidad en los que se está investigando el beneficio clínico que puede aportar combinar estos ADC con otros fármacos que ya han demostrado su eficacia en el tratamiento del CMTN avanzado (Tabla I):

- Inmunoterapia: la hipótesis en la que se fundamenta esta asociación es que los ADC tienen la capacidad para producir muerte inmunoinducida, activar las células dendríticas, reclutar linfocitos intratumorales (TIL), aumentar la liberación de neoantígenos

Tabla I.

Diana	ADC	QT	Linker	DAR	Ensayo	Población dirigida	Fase
TROP2	Datopotamab-deruxtecán	Deruxtecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Tetrapéptido-escindible	8	NCT03401385	Recurrencia local inoperable o metastásica en CMTN no candidatas a terapia antiPD-L1 (TROPION-PanTumor01)	III
	SKB264	Belotecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Estable	7,4	NCT04152499	Tumores sólidos localmente avanzados/irreseccables (CMTN)	I-II
HER3	Patritumab deruxtecán	Exatecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Tetrapéptido	8	NCT02980341	Cáncer de mama metastásico refractario o avanzado	I-II
					NCT04699630	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico	II
LIV-1	Ladiratuzumab vedotina	Monometil auristatina E (MMAE) (antimicrotúbulo)	Dipéptido escindible	4	NCT01969643	Cáncer de mama metastásico	I
CEACAM5	Tusamitamab ravtansine (SAR408701)	Maitansina (antimicrotúbulo)	Escindible	3,8	NCT02187848	Tumores sólidos avanzados	I-II
		Maitansina (antimicrotúbulo)			NCT04659603	Cáncer de mama o de páncreas refractario con expresión de CAECAM-5	II
		MMAE (antimicrotúbulo)			NCT04175847	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos que expresan mesotelina	I
cMET	TR1801	Pirrolbenzodiacepina (antibiótico y antitumoral)	Escindible	2	NCT03859752	Tumores sólidos que expresan c-MET	I
	RC108	MMAE (antimicrotúbulo)			NCT04617314	Tumores sólidos refractarios que expresan c-MET	I
5T4	SYD1875	Duocarmicina (antimicrotúbulo)	Escindible	19	NCT04202705	Tumores sólidos avanzados	I
	ASN004	Auristatina F (antimicrotúbulo)			NCT04410224	Tumores sólidos metastásicos refractarios	I

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1. (cont.)

Diana	ADC	QT	Linker	DAR	Ensayo	Población dirigida	Fase
FR alfa	Farletuzumab ectribulina (MORAb-202)	Eribulina (antimicrotúbulo)	Escindible	4	NCT04300556	Tumores sólidos incluyendo CM TN	I-II
	AMT-151	-		-	NCT05498597	Tumores sólidos avanzados incluyendo CMTN	I
ROR1	PRO1184	Exatecán (inhibidor de topoisomerasa I)	Escindible	-	NCT05579366	Tumores sólidos avanzados o metastásicos, (CMTN; HER2+ y HR+)	I-II
	NBE-002	PNU-159682 (derivado de antraciclinas; inhibidor de topoisomerasa II)	No escindible	-	NCT04441099	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos incluyendo CMTN	I-II
ROR2	CAB-ROR2 (ozurifamab vedotina)	MMAE (antimicrotúbulo)	Escindible	3-4	NCT03504488	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos (CMTN)	I-II
B7-H3	MGC018 (vobramitamab duocarmacina)	Duocarmacina (alquilante)	Escindible	2,72	NCT03729596	Tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos (CMTN)	I-II
B7-H4	SGN-B7H4V	MMAE (antimicrotúbulo)	Escindible	-	NCT05194072	Tumores sólidos avanzados	I
	AZD8205	AZ0133 (inhibidor de topoisomerasa I)	Escindible	-	NCT05123482	Tumores sólidos avanzados	I
Globo H	OBI-999	MMAE (antimicrotúbulo)	Escindible	-	NTC04084366	Tumores sólidos avanzados con expresión de globo H	I
KAAG1	ADCT-901	Pirrolobenzodiacepina (antibiótico)	Escindible	-	NCT04972981	Tumores sólidos avanzados	I
CD205/ antígeno linfocitario 75	OBT076	Maitansina (antimicrotúbulo)	Escindible	-	NCT04064359	Tumores sólidos o metastásicos CD205+	I

y aumentar la expresión de PD-L1, lo que puede promover el reconocimiento por parte del sistema inmune de aquellos tumores fríos. Con esta premisa, existen numerosos ensayos clínicos que combinan los ADC con inmunoterapia para potenciar dicha inmunogenicidad (6). Entre los estudios en marcha, destacan el BEGONIA (estudio de fase Ib/II que combina el datopotamab deruxtecán con durvalumab), con una tasa de respuestas del 74 % en 20 de 27 pacientes (25); el SGNLVA-002 (estudio de fase Ib/II de ladiratuzumab vedotina más pembrolizumab) (26), la combinación de sacituzumab govitecán con pembrolizumab y/o atezolizumab, y la de trastuzumab deruxtecán con durvalumab (23).

- Inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa (PARP): se está estudiando la combinación de ADC con inhibidores de PARP, ya que en muchos casos los ADC están unidos a camptotecinas, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa I (que produce alteraciones en el ADN), en las que están implicados los mecanismos de reparación PARP. Por tanto, la combinación de ambos puede producir un potencial efecto sinérgico sobre las células tumorales (18,27). Actualmente, bajo esta premisa, está en marcha un estudio con la combinación de sacituzumab govitecán y talazoparib (28).
- Inhibidores de PI3K: debido a la alta heterogeneidad que presenta este subtipo tumoral, se ha observado la presencia de mutaciones activadoras de PI3K en el 8-25 % de los tumores TN. Además, la pérdida de función o disminución de la expresión de PTEN lleva a una hiperactivación de la vía de señalización de PI3K, que ocurre de manera frecuente en el CMTN. Todo esto ha llevado a realizar estudios para evaluar el papel del alpelisib (un inhibidor de PI3K aprobado en el cáncer de mama luminal avanzado en progresión a inhibidores de ciclinas) junto con los ADC, tanto en tumores de mama luminales como en tumores triple negativos. Dichos estudios se basan en la hipótesis de la interrupción de la replicación del ADN por parte del sacituzumab govitecán y la potencial sinergia con un inhibidor de la vía PI3K/AKT/mTOR necesaria para la supervivencia celular, la proliferación y la invasión. El estudio ASSET es un ejemplo de un estudio de fase I que combina sacituzumab govitecán con el alpelisib en tumores HER-2 negativos (luminales y triples negativos) (29,30).

Finalmente, se están buscando nuevas maneras de optimizar estos anticuerpos conjugados. Es posible que la secuenciación o alternancia de diferentes ADC pueda proporcionar mejores respuestas y maneje mejor las resistencias terapéuticas. En esta línea, hay que diferenciar las resistencias dependientes del anticuerpo monoclonal (mab), del citostático o del *linker*. Se está valorando emplear otros fármacos acompañantes con el mab (PRO-

TAC, agonistas del receptor del linfocito T, ARN, etc.). Debido al gran peso molecular de estos anticuerpos conjugados, la penetrancia a través de las barreras biológicas es limitada, por lo que se está investigando la creación de anticuerpos más pequeños, de cadena sencilla o incluso de dominio simple (nanoanticuerpos). Estos nanoanticuerpos presentan ventajas terapéuticas debido a su pequeño tamaño, manteniendo la alta afinidad y especificidad contra el antígeno al que van dirigidos. Además, estas nuevas moléculas se pueden modificar favoreciendo su multimerización en homo- o heterodímeros, aumentando así la afinidad de unión con el antígeno. El problema reside en la disminución de la vida media de estos fragmentos, así como la eliminación renal precoz, que puede afectar a la efectividad del tratamiento (20,31).

Así, la adhesión de nanopartículas a los ADC que aportan un beneficio con respecto a los anticuerpos conjugados convencionales permite liberar el citostático en el tumor de una manera más controlada: preserva su estructura química, impide la metabolización y reduce la toxicidad. Estos tratamientos están en investigación para el CM HER-2 positivo, aunque también se podría aplicar dicha tecnología para el CMTN (20,32).

RECEPTORES DE ANDRÓGENOS Y VÍA PIK3CA/AKT/mTOR

La expresión del receptor de andrógeno (RA) en los CM luminales ocurre entre el 60 % y 90 % de los casos y hasta en un 40 % en el subtipo TN. Dentro de los CMTN se ha visto que la expresión de RA está asociada con una menor respuesta a los tratamientos de quimioterapia y a un mal pronóstico, a pesar de no tener un comportamiento biológico tan agresivo. Esta característica se debe a la relación de los RA con la vía SRC/PI3K/FAK, relacionada a su vez con el ciclo celular. De hecho, los tumores que presentan expresión de RA en su mayoría tienen mutación en *PIK3CA* (10).

Estudios en líneas celulares de supresión de ambos han demostrado reducción del crecimiento celular, lo que ha llevado a ensayos clínicos con bicalutamida, abiraterona y enzalutamida en monoterapia, con un beneficio clínico del ~20 % tanto para la bicalutamida como para la abiraterona, y con una mediana de SG de 17,6 meses para la enzalutamida en pacientes pretratadas.

Sobre la base de esto se han desarrollado ensayos de combinación con antiandrógenos e inhibidores de PIK3CA (NCT02457910, TBCR 032 de fase Ib/II: enzalutamida más taselisib, NCT02605486: bicalutamida más palbociclib) que han demostrado buena tolerancia, pero sin objetivar una alta tasa de respuestas. Actualmente la combinación de bicalutamida y ribociclib (NCT03090165) se encuentra en fase de reclutamiento (2,33).

Por otro lado, la combinación de los antiandrógenos con quimioterapia se está estudiando; quedan pendientes los resultados del estudio ENDEAR, que evalúa la combinación de enzalutamida con paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia (34).

Hasta el 50 % de los CM presentan alteraciones en la vía de PIK/Akt/mTOR. En relación con los inhibidores de PI3CA, hay varios estudios que están en marcha: el ensayo de fase III CAPtello-290 emplea la combinación de capivasertib (pan-inhibidor de Akt) con paclitaxel; y el ensayo de fase III EPIK-B3 combina nab-paclitaxel con alpelisib. Datos del estudio PAKT de fase II demuestran beneficio en SLP y SG, sobre todo en aquellas pacientes con la vía oncogénica alterada (35). El ensayo de fase III Ipatunity 130, en el que se tratan pacientes con paclitaxel \pm ipatasertib, ha demostrado un beneficio en tasa de respuestas de hasta el 39 %, con un beneficio clínico del 47 % en el grupo de CMTN experimental (36) (Fig. 2).

Aun así, todavía no hay datos clínicos que justifiquen el uso de estos fármacos en CMTN avanzado fuera de ensayo clínico.

INHIBIDORES DE PARP

Monoterapia

Los inhibidores de PARP constituyen el primer grupo de fármacos dirigidos a inducir la muerte celular en pacientes

con déficit de *BRCA* basado en el mecanismo de letalidad sintética. El tratamiento con inhibidores de PARP en CM metastásico ha demostrado aumento de unos 3 meses en la SLP en dos ensayos clínicos de fase III (OlympiAD y EMBRACA), sin impacto en SG, que han dado lugar a la aprobación de inhibidores de PARP en pacientes con diagnóstico de CM metastásico con mutación germinal en *BRCA1/2* (37,38).

El ensayo OlympiAD aleatorizó a pacientes con carcinoma de mama metastásico, incluyendo subtipo TN (49,8 %) y HR+/HER2- (50,2 %) a recibir olaparib frente a monoquimioterapia a elección del clínico (vinorelbina, capecitabina o eribulina). La mediana de la SLP fue significativamente superior en el grupo de olaparib que en el grupo control, con un beneficio absoluto de menos de 3 meses (7,0 meses frente a 4,2 meses; HR: 0,58; IC 95 %: 0,43-0,80). La tasa de respuestas también fue superior en el brazo de olaparib frente a la quimioterapia estándar (59,8 % frente a 29,8 %). En el análisis por subgrupos, se constató que los beneficios en la SLP observados con olaparib fueron más pronunciados en el subgrupo triple negativo (HR: 0,43 frente a 0,82). No se evidenció beneficio en supervivencia global en la cohorte total; sin embargo, en el análisis estratificado se constató un beneficio en SG en las pacientes que no habían recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica (22,6 meses frente a 14,7 meses, HR: 0,51; IC 95 %: 0,29-0,90) (37).

El ensayo EMBRACA aleatorizó a 431 pacientes a recibir talazoparib frente a quimioterapia a elección del clínico

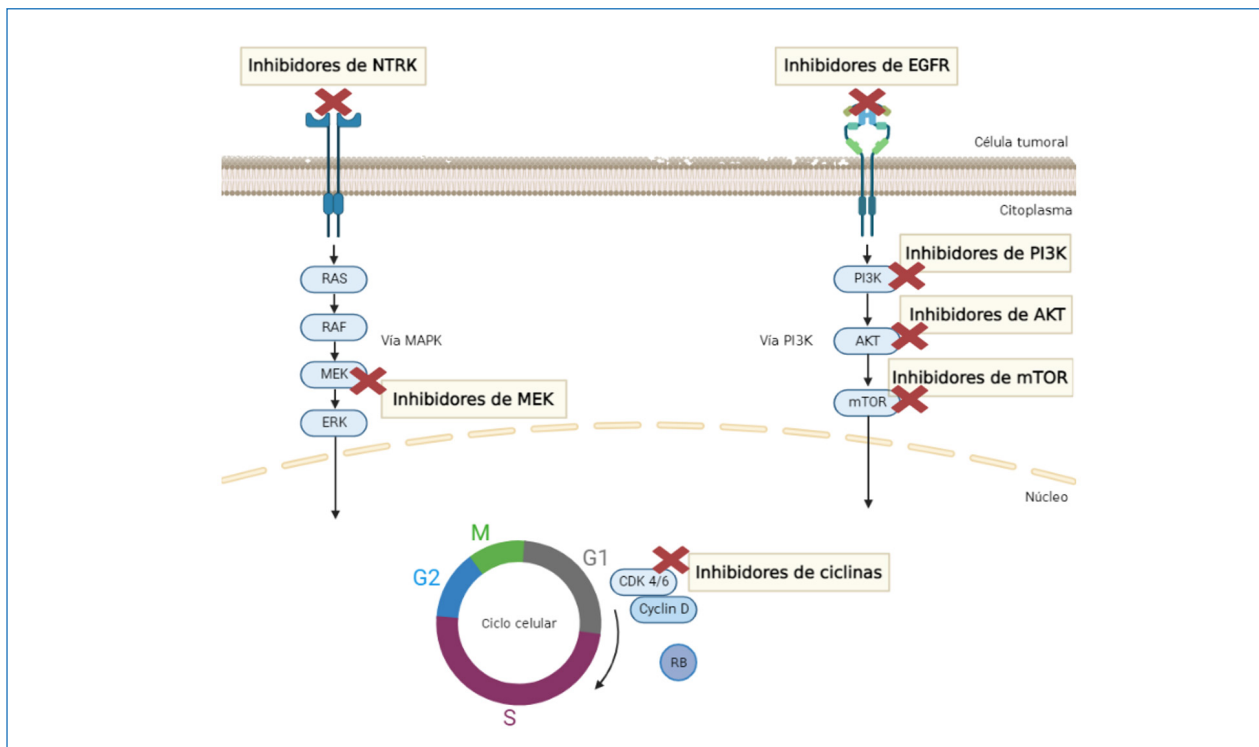


Fig. 2. Esquema de las nuevas estrategias terapéuticas todavía en desarrollo en diferentes vías de la célula tumoral, aplicadas al CMTN avanzado.

(capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina). De las pacientes incluidas, el 40 % presentaba subtipo TN. Tras un seguimiento de 11,2 meses, el estudio alcanzó su objetivo primario: talazoparib mejoraba significativamente la SLP en comparación con el tratamiento estándar (8,6 meses frente a 5,6 meses; HR: 0,54; IC 95 %: 0,41-0,71). En el análisis final, talazoparib no demostró beneficio en supervivencia global; aunque probablemente este efecto se deba en parte a que las pacientes del grupo control recibieron un inhibidor de PARP en líneas sucesivas, ya que olaparib ya se había aprobado en pacientes portadoras de *BRCA1/2* con CM metastásico (38).

Sin embargo, a pesar del beneficio descrito en tasa de respuestas y SLP en comparación con quimioterapia estándar, no se evidenció mejoría en SG; y por tanto es necesario conocer aspectos moleculares que justifiquen la resistencia/beneficio a corto plazo de estos tratamientos. Se han identificado en estudios preclínicos cuatro mecanismos de resistencia (39):

1. La influencia de la disponibilidad intracelular del inhibidor, principalmente por sobreexpresión de genes que codifican proteínas transportadoras que aumentan la salida del fármaco (proteínas transportadoras de membrana dependientes de ATP).
2. Mutaciones en *PARP1*, que impactan en la cantidad y actividad de las cadenas de PAR, mediante la pérdida de la enzima PAR glicohidrosilasa, responsable de la degradación de las cadenas.
3. La presencia de mutaciones que restauran tanto la función de *BRCA1* y *2* como la recombinación homóloga.
4. La protección de la hélice de replicación, principalmente vía nucleasas MRE11 y MUS81 (40).

Para superar dichas resistencias, se están diseñando nuevas estrategias que incluyen nuevos fármacos o combinaciones.

Combinaciones

En cuanto a las nuevas combinaciones de iPARP, cabe destacar aquellas con:

- *Inmunoterapia*: esta combinación con IPCI se basa en la evidencia de la interacción entre la presencia anormal de ADN no reparado en el citoplasma de las células cancerígenas que genera más antígenos con la consiguiente liberación de interferón que permite la infiltración de células T en el tumor (40). Por tanto, dicha combinación podría ser una estrategia adecuada para mejorar la inmunidad antitumoral y por tanto la respuesta al tratamiento. Con este racional se diseñaron los ensayos de fase I/II TOPACIO y MEDIOLA (41), que combinan, respectivamente, niraparib con pembrolizumab y olaparib con durvalumab en pacientes con CMTN avanzado.

Los resultados del ensayo TOPACIO demostraron una tasa de respuestas del 21 % (47 % en el subgrupo de pacientes con mutación *BRCA*) y una tasa de control de enfermedad del 49 % (80 % con mutación *BRCA*) (42). Resultados similares se evidenciaron en el ensayo MEDIOLA, con una tasa de control de la enfermedad del 50 % a las 28 semanas, pero con datos similares a los obtenidos en monoterapia con cada uno de estos fármacos (41).

- *Quimioterapia*: en el ensayo de fase III BROCADE-3, se demostró que la adición de veliparib a carboplatino-paclitaxel resultaba en un aumento de ~2 meses de supervivencia libre de progresión (14,5 meses frente a 12,6 meses; HR: 0,71, IC 95 %: 0,57-0,88) en pacientes con mutación germinal en *BRCA* (43). Actualmente existen otros ensayos en marcha que evalúan distintos regímenes de quimioterapia en combinación con iPARP; son de especial interés aquellos que evalúan la actividad de los inhibidores de PARP con esquemas basados en platino.
- *Terapia dirigida*: hay varios ensayos clínicos que evalúan la combinación de iPARP con nuevos agentes, incluyendo moléculas inhibitoras de la reparación del daño en el ADN celular —*DNA Damage Repair (DDR)*—, como los inhibidores de ATR, ATM o WEE1. WEE1 es un inhibidor de cinasas que disminuye la expresión de la CDK1 y activa, por tanto, la replicación y la reparación del daño de doble cadena. La combinación de los inhibidores de PARP y WEE1 llevan al arresto celular en fase G2, lo que induce una aberración cromosómica y un “estrés” replicativo, con potencial actividad antitumoral como se ha demostrado en algún estudio (40).

Actualmente hay distintos ensayos de fases II en marcha, como VIOLETTE, que compara olaparib en monoterapia con la combinación con un inhibidor de WEE1 o con un inhibidor de *Rad3* (44). Otro grupo de agentes a destacar en este escenario son los inhibidores de AKT, ya que la inhibición de la vía PI3K/mTOR podría inhibir la interacción entre PI3K con el complejo de recombinación homóloga, aumentando la dependencia del complejo PARP sobre la reparación de ADN. Basado en este racional, la combinación de inhibidores de PI3K con inhibidores de PARP podría conducir a una nueva opción de tratamiento que podría mejorar los resultados de supervivencia vistos con los inhibidores de PARP en monoterapia (45).

Por otra parte, actualmente está el ensayo académico AMTEC en CMM (46), de combinación de olaparib con durvalumab, selumetinib (inhibidor de MEK), capivasertib (inhibidor de Akt) o ceralasertib (inhibidor de ACR), que se encuentra en reclutamiento activo. Es un ensayo adaptativo, en el que en función de la vía de señalización activada tras tratamiento con olaparib se decide una u otra combinación.

Subtipo BRCAness

Por otra parte, resulta de especial interés conocer qué subgrupo de pacientes, más allá de aquellas con mutación *BRCA* en línea germinal, pueden beneficiarse del tratamiento con inhibidores de PARP. Las mutaciones hereditarias deletéreas explican entre el 8 y el 10 % de todos los CM. La mitad de estos casos están asociados a mutaciones *BRCA1/2*, mientras que el resto están relacionados con variaciones menos prevalentes y penetrantes (45). Existen múltiples genes implicados en la recombinación homóloga, incluyendo *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C* y *RAD51D*, que a actualmente se consideran como potenciales biomarcadores en pacientes con déficit de recombinación homóloga sin mutaciones germinales en *BRCA* (genotipo BRCAness) (12,47).

En este sentido, distintos estudios han mostrado resultados positivos en escenarios diferentes al de pacientes con mutaciones germinales en *BRCA*, incluyendo estudios en monoterapia con olaparib, rucaparib y talazoparib.

En el estudio de expansión de olaparib (TBCRC 048) (48) se incluyeron pacientes con CM metastásico y mutaciones germinales en genes implicados en la reparación de ADN no *BRCA* (cohorte 1) o mutaciones somáticas incluyendo *BRCA*. Se evidenció actividad antitumoral en pacientes con mutaciones somáticas en *BRCA* y en pacientes con mutaciones germinales en *PALB2*, sin beneficio en aquellas con mutación en *ATM* o *CHEK2* (48). En el ensayo RUBY (49), se está evaluando la actividad de rucaparib en pacientes sin mutación germinal en *BRCA*, que presenten déficit de recombinación homóloga, evaluada mediante una escala de pérdida de heterocigosidad (LOH) en todo el genoma. El estudio mostró actividad tumoral en el subgrupo de pacientes con alta pérdida de heterocigosidad, aunque con el análisis final de WGS podrá aportar una orientación sobre el papel de la firma HRD y alteraciones asociadas con respuesta.

En conclusión, el futuro de los inhibidores de PARP se está expandiendo más allá de las pacientes con mutaciones germinales en *BRCA*, ya que ha mostrado beneficio en pacientes con déficit de recombinación homóloga. Por otra parte, los ensayos adaptativos en tiempo real pueden ayudarnos a seleccionar las mejores combinaciones en este escenario de mutaciones *BRCA*. La necesidad de biomarcadores predictivos centrados en la capacidad de recombinación homóloga tumoral u otros defectos de reparación de ADN es evidente en este escenario; así como la optimización de las secuenciaciones o combinaciones de estos fármacos con otros que tengan actividad en CMTN avanzado.

INMUNOTERAPIA

La llegada de la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de los tumores sólidos. En el caso del cáncer de mama, los datos más robustos de eficacia con IPCI se identifican en el subtipo triple negativo. Los estudios preclínicos ya sugerían un aumento de la respuesta inmune antitumoral en pacientes con CMTN en tratamiento con inmunoterapia. Los primeros ensayos clínicos mostraron actividad de inmunoterapia en monoterapia muy moderada en pacientes con CMTN metastásico, particularmente en aquellos con expresión de PD-1/PD-L1 (50). Los estudios posteriores mostraron beneficio en combinación con quimioterapia convencional para potenciar la respuesta inmune, y así se llegó a la aprobación de esta combinación tras los resultados de los ensayos de fase III IMPASSION 130 (13) y KEYNOTE-355 (14).

En el estudio IMPASSION 130, se emplea el nab-paclitaxel como quimioterápico y el atezolizumab como IPCI. Las pacientes presentan una SLP de 7,2 y 5,5 meses en el grupo experimental frente al grupo control, respectivamente ($p = 0,002$). En el subgrupo de pacientes con PD-L1 positivo la SLP fue de 7,5 y 5,0 meses en el grupo experimental frente a la monoquimioterapia ($p < 0,001$). En cuanto a la SG, no se encontraron diferencias en el análisis total (21,3 frente a 17,6 meses, $p = 0,08$), pero sí en el subgrupo de PD-L1 positivo (25 frente a 15,5 meses).

En el KEYNOTE-355 hay posibilidad de recibir tres esquemas diferentes de quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel o carboplatino-gemcitabina) junto con el pembrolizumab. Además, la expresión de PD-L1 se consideró en función de la expresión de PD-L1 en las células tumorales e inmunitarias (*combined positive score*, CPS), considerándose un $CPS \geq 10$ (que equivale a CPS-10) como mejor condición de responder a inmunoterapia y $CPS < 10$ (CPS-1) como menor probabilidad de respuesta a inmunoterapia. Así, las pacientes con CPS-10 presentaron una SLP de 9,7 y 5,6 meses en el grupo de combinación frente al grupo control, respectivamente ($p = 0,0012$), mientras que en el grupo CPS-1 la SLP fue de 7,6 y 5,6 meses, respectivamente ($p = 0,0014$). Ya en 2022 se han publicado los estudios de SG en los que se ha visto que en el subgrupo CPS-10 hay diferencias significativas (23 frente a 16,1 meses, $p = 0,019$) mientras que en el subgrupo de CPS-1 no se han encontrado dichas diferencias (17,6 frente a 16 meses, $p = 0,11$).

Actualmente, los esfuerzos se dirigen a desarrollar nuevas estrategias que permitan potenciar la respuesta inmune existente, y para ello hay varios ensayos clínicos en marcha que buscan la combinación de quimioinmunoterapia óptima para mejorar el beneficio en pacientes con CMTN metastásico. En el ensayo ENHANCE 1, se incluyeron pacientes con hasta dos líneas previas de quimioterapia y recibieron pembrolizumab con eribulina con tasas de respuestas

entre 21,8 % y 25,8 % en función del número de líneas previas (51). En el ensayo TONIC se evaluaron distintas estrategias de inducción para favorecer la respuesta inmune: se incluyeron pacientes pretratadas (no más de tres líneas) y se aleatorizaron a recibir quimioterapia, radioterapia o nada seguido de tratamiento con nivolumab. Se alcanzó una tasa de respuestas del 20 % en la población global y el beneficio fue superior en aquellas pacientes que habían recibido quimioterapia de inducción con antraciclinas o platinos (52). Este estudio determina que no todos los citostáticos son igual de efectivos en combinación con la inmunoterapia, por su diferente habilidad para la liberación de neoantígenos y su papel inmunomodulador.

La combinación dual de CTLA-4 y PD-L1 también se ha evaluado en estudios como DART, que estudió la combinación de ipilimumab con nivolumab, en pacientes pretratadas con CM metaplásico metastásico (53).

La activación de la vía PI3K/AKT/mTOR y la vía de las MAPK se asocia a un aumento de células inmunosupresoras y a un descenso de IFN, IL2 y TNFalfa. Por tanto, bloquear simultáneamente estas vías y el eje PD-1/PL1 podría aumentar las respuestas (54). Sobre la base de esta hipótesis, se han desarrollado distintos ensayos para evaluar la combinación de inhibidores de AKT (ipatasertib) con atezolizumab y paclitaxel o nab-paclitaxel, (NCT03800836) como primera línea, con una tasa de respuestas del 54 % y una supervivencia libre de progresión de 7,2 meses (55). Otros ensayos, como COLET, han estudiado la combinación de cobimetinib (inhibidor de MEK) con atezolizumab y paclitaxel o nab-paclitaxel, en este caso sin beneficio significativo en la tasa de respuestas (56).

Respecto a la modulación del sistema inmune, además de todo lo mencionado previamente, los linfocitos infiltrantes tumorales (TIL) desempeñan un papel importante, particularmente en el subtipo triple negativo, y más concretamente en el *basal like*, tal y como se ha mencionado en la introducción. La infiltración por linfocitos CD8+ estromales se ha asociado con mayor respuesta al tratamiento y supervivencia; mientras que CD4+ y NK se han asociado con una inhibición del sistema inmune y peor pronóstico. Otros subtipos como Th17 actúan activando o inhibiendo en función de las citocinas del microambiente.

Por otro lado, además de las TIL, las células dendríticas y los macrófagos cobran un papel particularmente importante. Las células dendríticas son las que se encargan de activar a los linfocitos y, por lo tanto, de iniciar la respuesta inmune adquirida (57). Por este motivo, una vía actual de investigación es la terapia adoptiva mediante vacunas de células dendríticas, si bien es cierto que en un escenario localizado (58); aunque hay datos preliminares en estadios metastásicos (59); vacunas de mRNA o pulsadas con neoantígenos tumorales inmunógenos e incluso terapia celular activa con TIL de las propias pacientes expandidos *ex vivo*.

Otro punto interesante que se ha de plantear de cara al futuro es la búsqueda de biomarcadores predictivos y pronósticos. Como ya se ha comentado, la heterogeneidad del CMTN hace necesario indagar en los mecanismos asociados con respuesta a los tratamientos y así definir la mejor estrategia terapéutica para cada paciente (60). Actualmente, uno de los marcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia en el escenario avanzado podría ser la expresión de PD-L1; si bien es cierto que su cuantificación varía en función de la plataforma y el mab empleado en la inmunohistoquímica, y que no hay un consenso claro sobre qué población celular medirlo (solo células tumorales o también infiltrado linfocitario). Por otro lado, en los ensayos de inmunoterapia en estadios precoces en los que hay una mayor expresión de TIL estromales y activación del eje PD-1/PD-L1, se evidencia beneficio en la tasa de respuestas patológicas completas en ambos subgrupos. Se hace evidente la necesidad de buscar nuevos marcadores que nos orienten en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo, teniendo en cuenta la heterogeneidad de esta enfermedad.

Concluyendo, la activación del eje PD-1/PD-L1 es un mecanismo adaptativo del tumor secundario a un incremento de los TIL que, por otro lado, es necesario para responder a estos ICPI. La inmunoterapia en CMTN avanzado no es efectiva en tumores con escasa infiltración linfocitaria o con un estado linfocitario disfuncional o exhausto. En estos casos, las estrategias de enriquecimiento y/o estimulación linfocitaria deben preceder a la administración de ICPI, que se pueden conseguir mediante tratamientos con terapia celular activa y/o adoptiva y vacunas antitumorales. Por otro lado, hay que considerar que la respuesta individual a la inmunoterapia va a venir determinada por factores propios del tumor, de su estroma (firmas genómicas tipo APOBEC, IFN, inestabilidad o DDR) y por las características individuales de las pacientes (edad, genética, empleo de antibióticos e inmunosupresores, infecciones previas, estado del microbioma, tipo y número de tratamientos oncológicos previos).

CONCLUSIONES

Gracias a los avances en investigación clínica y translacional, hay un mayor conocimiento de la biología tumoral y una mejor individualización terapéutica en este escenario avanzado. El objetivo de mejorar la SG de estas pacientes con CMTN es más alcanzable ahora gracias a este abanico de nuevas estrategias terapéuticas disponibles, teniendo en cuenta siempre una óptima calidad de vida para ellas. La incorporación de la multiómica y la biopsia líquida al diagnóstico y en las recaídas, el empleo de los esquemas terapéuticos de combinación y secuenciación de fármacos, las drogas que atacan tanto al tumor como a su microambiente,

así como la generación de tumores inmunológicamente calientes o la potenciación del sistema inmunológico exhausto o disfuncional preexistente ayudarán a conseguir este objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM 2022. Las cifras del cáncer en España. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Acceso: 15/03/2023].
2. Bou Zerdan M, Ghorayeb T, Saliba F, Allam S, Zerdan MB, et al. Triple Negative Breast Cancer: Updates on Classification and Treatment in 2021. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1253. DOI: 10.3390/cancers14051253
3. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100114. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100114
4. Plichta JK, Thomas SM, Hayes DF, Chávez-MacGregor M, Allison K, de Los Santos J, et al. Novel prognostic staging system for patients with de novo metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2023 Mar 21;JCO2202222. DOI: 10.1200/JCO22.02222
5. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020 Apr 20;38(12):1346-66. DOI: 10.1200/JCO.19.02309
6. Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, Girard E, Venet D, Dupont F, et al. Unraveling Triple-negative breast cancer tumor microenvironment heterogeneity. Towards an optimized treatment approach. *J Natl Cancer Inst* 2020 Jul 1;112(7):708-19. DOI: 10.1093/jnci/djz208
7. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011 Jul;121(7):2750-67. DOI: 10.1172/JCI45014
8. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Ann Rev Pathol* 2022;17:181-204. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238
9. Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015 Apr 1;21(7):1688-98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432
10. Maqbool M, Bekele F, Fekadu G. Treatment strategies against triple-negative breast cancer: An updated review. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2022;14:15-24. DOI: 10.2147/BCTTS.348060
11. Szekely B, Bossuyt V, Li X, Wali VB, Patwardhan, Frederick C, et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(11):2232-9. DOI: 10.1093/annonc/mdy399
12. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: The TNT Trial. *Nat Med* [Internet] 2018;24(5):628-37. DOI: 10.1038/s41591-018-0009-7
13. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2022;21(1):44-59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8
14. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
15. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021;384(16):1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485
16. Drago JZ, Modi S, Chandrapatya S. Unlocking the potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet] 2021;18(6):327-44. DOI: 10.1038/s41571-021-00470-8
17. Pauls M, Chia S, LeVasseur N. Current and new novel combination treatments for metastatic triple-negative breast cancer. *Curr Oncol* [Internet] 2022;29(7):4748-67. DOI: 10.3390/currncol29070377
18. Shastry M, Jacob S, Rugo HS, Hamilton E. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer. *Breast* [Internet] 2022;66:169-77. DOI: 10.1016/j.breast.2022.10.007
19. Krop I, Juric D, Shimizu T, Tolcher A, Spira A, Mukohara T, et al. Abstract GS1-05: Datopotamab deruxtecan in advanced/metastatic HER2-breast cancer: Results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *Cancer Res* [Internet] 2022 Feb 15;82(Suppl 4):GS1-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-GS1-05
20. Khadela A, Soni S, Shah AC, Pandya AJ, Megha K, Kothari N, et al. Unveiling the antibody–drug conjugates portfolio in battling Triple-negative breast cancer: Therapeutic trends and Future horizon. *Medical Oncology* [Internet] 2023;40(1):1-17. DOI: 10.1007/s12032-022-01884-9
21. Nandini D, Jennifer A, Pradip D. Therapeutic strategies for metastatic triple-negative breast cancers: From negative to positive. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet] 2021;14(5):455. DOI: 10.3390/ph14050455
22. Vahdat LT, Schmid P, Forero-Torres A, Blackwell K, Telli ML, Melisko M, et al. Glematimumab vedotin for patients with metastatic, gpNMB overexpressing, triple-negative breast cancer ("METRIC"): a randomized multicenter study. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1). DOI: 10.1038/s41523-021-00244-6
23. Suthe SR, Yao HP, Weng TH, Hu CY, Feng L, Wu ZG, et al. RON receptor tyrosine kinase as a therapeutic target for eradication of triple-negative breast cancer: Efficacy of anti-RON ADC ZT/G4-MMAE. *Mol Cancer Ther* 2018;17(12):2654-64. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0252
24. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
25. Schmid P, Jung KH, Wysocki PJ, Jassem J, Ma CX, Fernandes R, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): Initial results from BEGONIA, a phase Ib/II study. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl 3):S194-S223. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.185
26. Seagen Inc. Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in combination with pembrolizumab for first treatments of patients with unresectable locally-advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03310957* [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03310957>
27. Murai J, Zhang Y, Morris J, Ji J, Takeda S, Doroshov JH, et al. Rationale for poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in combination therapy with camptothecins or temozolomide based on PARP trapping versus catalytic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet] 2014;349(3):408-16. DOI: 10.1124/jpet.113.210146
28. Bardia A. Phase 1b/2 study to evaluate antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan in combination with parp inhibitor talazoparib in patients with metastatic breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04039230* [Internet]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04039230>
29. Chang DY, Ma WL, Lu YS. Role of alpelisib in the treatment of ptk3ca-mutated breast cancer: Patient selection and clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2021;17:193-207. DOI: 10.2147/TCRM.S251668
30. Sharma P. Phase I trial of alpelisib plus sacituzumab govitecan in patients with metastatic or locally recurrent HER2-negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05143229* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05143229>
31. Yang EY, Shah K. Nanobodies: Next generation of cancer diagnostics

- and therapeutics. *Front Oncol* 2020;10(July). DOI: 10.3389/fonc.2020.01182
32. Juan A, Cimas FJ, Bravo I, Pandiella A, Ocaña A, Alonso-Moreno C. Antibody conjugation of nanoparticles as therapeutics for breast cancer treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):1-21. DOI: 10.3390/ijms21176018
 33. Landry I, Sumbly V, Vest M. Advancements in the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: A Narrative Review of the Literature. *Cureus* 2022;14(2):1-15. DOI: 10.7759/cureus.21970
 34. Pfizer. A Phase 3, randomized, international study comparing the efficacy and safety of enzalutamide in combination with paclitaxel chemotherapy or as monotherapy versus placebo with paclitaxel in patients with advanced, diagnostic-positive, triple-negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02929576* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02929576>
 35. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol* 2020 Feb 10;38(5):423-33. DOI: 10.1200/JCO.19.00368
 36. Dent R, Kim S-B, Oliveira M, O'Shaughnessy J, Isakoff SJ, Saji S, et al. Double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib (IPAT) combined with paclitaxel (PAC) for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (aTNBC): primary results from IPATunity130 cohort A. Abstract presented at: the 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium Virtual Meeting (SABCS 2020); December 8-11, 2020. Abstract GS3-04.
 37. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012
 38. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Annals of Oncology* 2020;31(11):1526-35. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098
 39. Tung NM, Garber JE. BRCA1/2 testing: therapeutic implications for breast cancer management. *Br J Cancer* 2018 Jul;119(2):141-52. DOI: 10.1038/s41416-018-0127-5
 40. Barchiesi G, Roberto M, Verrico M, Vici P, Tomao S, Tomao F. Emerging role of PARP inhibitors in metastatic triple negative breast cancer. current scenario and future perspectives. *Front Oncol* 2021;11(Nov):1-16. DOI: 10.3389/fonc.2021.769280
 41. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, Park YH, Delord JP, Italiano A, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol* [Internet] 2020;21(9):1155-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7
 42. Tesaro. Phase 1/2 clinical study of niraparib in combination with pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced or metastatic triple-negative breast cancer and in patients with recurrent ovarian cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02657889* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657889>
 43. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1269-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2
 44. AstraZeneca. A Phase II, open label, randomised, multi-centre study to assess the safety and efficacy of agents targeting dna damage repair in combination with olaparib versus olaparib monotherapy in the treatment of metastatic triple negative breast cancer patients stratified by alterations in homologous recombinant repair (HRR)-related genes (including BRCA1/2) (VIOLETTE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03330847* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03330847>
 45. Won KA, Spruck C. Triple negative breast cancer therapy: Current and future perspectives. *Int J Oncol* 2020;57(6):1245-61. DOI: 10.3892/ijo.2020.5135
 46. Hobbs E. A Phase II, open-label, study of olaparib in combination with either durvalumab (MEDI4736), selumetinib or capivasertib, or ceralasertib monotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03801369* [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801369>
 47. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahls-tröm C, et al. Breast cancer risk genes - association analysis in more than 113,000 women. *N Eng J Med* 2021;384(5):428-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1913948
 48. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020 Dec 20;38(36):4274-82. DOI: 10.1200/JCO.20.02151
 49. Patsouris A, Diop K, Tredan O, Nenciu D, Gonçalves A, Arnedos M, et al. Rucaparib in patients presenting a metastatic breast cancer with homologous recombination deficiency, without germline BRCA1/2 mutation. *Eur J Cancer* 2021;159:283-95. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.028
 50. Keenan TE, Tolaney SM. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer. *JNCCN* 2020;18(4):479-89. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7554
 51. Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani VG, D'Adamo DR, Aktan G, Tsai ML, et al. Eribulin plus pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer (ENHANCE 1): A phase Ib/II study. *Clin Cancer Res* 2021;27(11):3061-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4726
 52. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, Sikorska K, van de Vijver KK, de Maaker M, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med* [Internet] 2019;25(6):920-8. DOI: 10.1038/s41591-019-0432-4
 53. Adams S, Othus M, Patel SP, Miller KD, Chugh R, Schuetz SM, et al. A multicenter phase II trial of ipilimumab and nivolumab in unresectable or metastatic metaplastic breast cancer: cohort 36 of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART, SWOG S1609). *Clin Cancer Res* 2022;28(2):271-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2182
 54. Li L, Zhang F, Liu Z, Fan Z. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: combination strategies to improve outcome. *Cancers (Basel)* 2023;15(1). DOI: 10.3390/cancers15010321
 55. Schmid P, Savas P, Espinosa E, Boni V, Italiano A, White S, et al. Abstract PS12-28: Phase 1b study evaluating a triple combination of ipatasertib (IPAT), atezolizumab, and a taxane as first-line therapy for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Res [Internet]* 2021 Feb 15;81(Suppl 4):PS12-28-PS12-28. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PS12-28
 56. Brufsky A, Kim SB, Zvirbulis, Eniu A, Mebis J, Sohn JH, et al. A phase II randomized trial of cobimetinib plus chemotherapy, with or without atezolizumab, as first-line treatment for patients with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (COLET): primary analysis. *Annals of Oncology [Internet]* 2021;32(5):652-60. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.01.065
 57. Zhou Y, Tian Q, Wang B, Yang J, Zhao S, Yang J. The prognostic significance of TILs as a biomarker in triple-negative breast cancer: what is the role of TILs in TME of TNBC? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;2885-97
 58. Santisteban M, Solans BP, Hato U, Urrizola A, Mejías LD, Salgado E, et al. Final results regarding the addition of dendritic cell vaccines to neoadjuvant chemotherapy in early HER2-negative breast cancer patients: clinical and translational analysis. *Ther Adv Breast Oncol* 2021;13(August):1-14. DOI: 10.1177/17588359211064653
 59. Song N, Guo H, Ren J, Hao S, Wang X. Synergistic anti-tumor effects of dasatinib and dendritic cell vaccine on metastatic breast cancer in a mouse model. *Oncol Lett* 2018;15(5):6831-8. DOI: 10.3892/ol.2018.8188
 60. Wang X, Collet L, Rediti M, Debien V, De Caluwé A, Venet D, et al. Predictive biomarkers for response to immunotherapy in triple negative breast cancer: promises and challenges. *J Clin Med* 2023;12(3):953. DOI: 10.3390/jcm12030953

Tratamiento del cáncer de mama metastásico hormonosensible en primera línea

José Ignacio Chacón López-Muñiz, Juan David Cárdenas, Irene Otero Blas

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Toledo. Toledo

Resumen

Después de mucho tiempo sin novedades terapéuticas, desde hace unos 5 años el tratamiento de los cánceres de mama luminales metastásicos ha cambiado de forma sustancial.

En la actualidad el estándar se basa en los inhibidores de las cinasas 4 y 6 dependientes de ciclina, los iCDK4/6: palbociclib, ribociclib, abemaciclib. Su incorporación a la primera línea, siempre combinados con tratamiento endocrino, (AI [letrozol, anastrozol, exemestano] o fulvestrant) ha modificado el pronóstico de estas pacientes, aumentando en todos los casos de forma significativa la supervivencia libre de progresión (PFS). El único que ha conseguido ampliar la supervivencia global (OS) ha sido el ribociclib. Sin embargo, se espera que el abemaciclib también lo haga cuando se produzcan los eventos necesarios. El palbociclib ha obtenido ventaja en la OS en los estudios de vida real, pero no en los ensayos clínicos.

La toxicidad de los tres iCDK4/6 es similar, muy controlable y previsible, y se han convertido en el nuevo estándar de primera línea en los tumores luminales metastásicos.

Palabras clave:

Ribociclib. Palbociclib.
Abemaciclib.
Supervivencia global.
Supervivencia libre de progresión.
Hormonoterapia.
Cáncer de mama luminal.

Abstract

After a long time without therapeutic novelties, for about 5 years the treatment of metastatic luminal breast cancers has changed substantially.

At present the standard is based on cyclin-dependent kinase inhibitors 4 and 6, iCDK4/6: palbociclib, ribociclib, abemaciclib. Its incorporation into the first line, always combined with endocrine treatment, (AI [letrozole, anastrozole, exemestane] or fulvestrant) has modified the prognosis of these patients, significantly increasing progression-free survival (PFS) in all cases. The only one that has managed to extend overall survival (OS) has been ribociclib. However, abemaciclib is also expected to do so when the necessary events occur. Palbociclib has had an OS advantage in real-life studies, but not in clinical trials.

The toxicity of the three iCDK4/6 is similar, highly controllable, and predictable, and they have become the new first-line standard in metastatic luminal tumors.

Keywords:

Ribociclib. Palbociclib.
Abemaciclib. Overall survival. Progression-free survival.
Endocrine therapy.
Luminal breast cancer.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Chacón López-Muñiz JI, David Cárdenas J, Otero Blas I. Tratamiento del cáncer de mama metastásico hormonosensible en primera línea. Rev Cáncer 2023;37(1):30-37

DOI: 10.20960/revcancer.00031

Correspondencia:

José Ignacio Chacón López-Muñiz.
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario de Toledo.
Avda. Río Guadiana, 1. 45007 Toledo.
e-mail: jignaciochacon@gmail.com

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), en 2020 el cáncer de mama se convirtió en el tipo de cáncer más frecuente en el mundo: se registraron más de 2,26 millones de nuevos casos de cáncer de mama, lo que supone el 11,7 % de todos los diagnósticos de cáncer a nivel mundial; y se produjeron unas 685 000 muertes por este diagnóstico en todo el mundo. El cáncer de mama fue la causa más común de muerte por cáncer en las mujeres y la quinta causa más común de muerte por cáncer en general. Se estima que en EE. UU. se diagnosticarán en 2023 unos 298 000 cánceres de mama nuevos, por lo que se convertirá en el tipo de cáncer más frecuente (2). El número de cánceres de mama diagnosticados en este año en los varones será apenas un 1 %, unos 2800 (2).

En España se estima que en 2022 se produjeron 34 750 diagnósticos de cáncer de mama (3), y que en 2023 se producirán unos 35 000 casos nuevos (4). Los fallecimientos por cáncer de mama en nuestro país en 2020 fueron 6651, según datos del INE (5). Es llamativo que ese número de muertes en nuestro país sea prácticamente idéntico al número de muertes que se produjeron en 2017 (6448) (6), mientras que el número de casos nuevos de cáncer de mama en 2017 fue de 26 370 (7), mucho menor que los 35 000 casos nuevos estimados para 2023.

Esa situación de descenso de la mortalidad se ha generalizado en toda Europa (6), aunque ha sido inferior en los países que están evolucionando desde regímenes políticos autoritarios de las décadas previas.

Es importante resaltar que el pronóstico del cáncer de mama precoz y metastásico es completamente distinto. Mientras que aproximadamente el 96 % de las pacientes con cánceres de mama precoces seguirán vivas a los 5 años, esa cifra baja drásticamente, hasta el 38 %, en el cáncer de mama metastásico (8). Por tanto, siguen estando justificados todos los esfuerzos terapéuticos en la enfermedad precoz para evitar su evolución a enfermedad metastásica. Y siguen siendo de plena validez los programas de diagnóstico precoz en la población femenina.

En cuanto al cáncer de mama metastásico, que es el tema que nos ocupa, es importante ser conscientes de que es distinto el pronóstico del cáncer de mama que debuta como metastásico en comparación con el que se produce como recaída de una enfermedad precoz previa. En un estudio retrospectivo de 1990 a 2010, las incidencias anuales del cáncer metastásico *de novo* se mantuvieron constantes, mientras que las de los cánceres metastásicos secundarios a tumores precoces previos descendieron (9). Resulta llamativo que, en este estudio, mientras que en el cáncer de mama metastásico *de novo* la supervivencia

específica de la enfermedad a los 5 años mejoró de forma sustancial (del 28 % al 55 %), en el cáncer de mama secundario a la enfermedad precoz la supervivencia por la enfermedad empeoró, del 23 % al 13 % (9). Todo esto solo puede considerarse como una expresión del avance de los tratamientos oncológicos: mejoran la supervivencia en el cáncer metastásico *de novo*, mientras que la recaída del cáncer de mama tratado de forma precoz expresa la resistencia a los tratamientos oncológicos, y eso hace que el pronóstico empeore.

ESTUDIO DIAGNÓSTICO, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y BIOLÓGÍA MOLECULAR

El estudio diagnóstico del cáncer de mama se basa en la biopsia, que debe ser de suficiente calidad para permitir hacer todos los análisis inmunohistoquímicos (IHQ) y de biología molecular adecuados.

En el caso de la recaída metastásica de una enfermedad precoz, siempre que sea clínicamente posible se debe hacer una nueva biopsia para repetir el estudio IHQ (receptores de estrógenos [RE]; receptores de progesterona [RP]; HER2/*neu*; evidencia IB), porque la variabilidad en las diferentes recaídas es alta.

En el estudio más extenso publicado hasta la fecha (10), se analizaron los cambios de la IHQ de los RE en 459 pacientes, en los RP en 430 pacientes y los de HER2 en 104. Se encontró que para los RE el 33,6 % de las pacientes presentaba discordancia del nivel de receptores entre el análisis de la biopsia de diagnóstico y el de la recaída; mientras que el 36,1 % seguía teniendo RE positivos estables y el 30,3 % tenía marcadores negativos estables en las biopsias consecutivas. En el caso de los RP el 32 % de las pacientes presentaba alteración de su estado en las diferentes biopsias de las recaídas; en este caso la mayoría de los cambios (21,6 %) fueron de RP positivos a negativos. En el 15,7 % de los casos se encontraron también cambios en el estado de HER2, con proporciones similares de cambio de positivo a negativo, y de negativo a positivo, del estado HER2.

Además de la IHQ clásica mencionada, ahora ya existe indicación de realizar análisis de las mutaciones *BRCA* 1/2 germinal en las pacientes con tumores HER2-; así como determinación de la mutación en la subunidad alfa de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-2-cinasa catalítica (PIK3CA).

El estudio de extensión a realizar debe ser el estándar para el cáncer de mama metastásico: exploración física, analítica completa, CA15-3, TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea. El panel NCCN (11) desaconseja el empleo de la PET/TAC como herramienta diagnóstica para determinar de

la extensión de la enfermedad en las pacientes con enfermedad recurrente o metastásica, esencialmente porque las evidencias que hay al respecto son limitadas, y proceden principalmente de estudios retrospectivos (12-14). No obstante, el consenso ESMO sí considera la TAC TA + gammagrafía ósea equivalentes a la PET/TAC (15,16), y acepta que se pueda emplear una u otra estrategia diagnóstica en el estudio de extensión de la enfermedad metastásica.

Conceptos de resistencia primaria y secundaria

Dado que vamos a utilizar estos conceptos durante la revisión conviene recordar aquí sus definiciones, producto del consenso ESO-ESMO (17).

Se consideran como pacientes *hormonosensibles* las que presentan un cáncer de mama precoz o metastásico *de novo*, con receptores hormonales presentes (RE/RP) y que no han recibido tratamiento hormonal previo para el cáncer de mama; o las pacientes con tumores con RE/RP+ y que recaen pasados los 12 meses de haber finalizado en tratamiento hormonal adyuvante.

La *resistencia endocrina primaria* se define como la recaída durante los primeros 2 años de tratamiento endocrino (ET por su sigla en inglés) adyuvante, o progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses de la primera línea de ET del cáncer metastásico (MBC por su sigla en inglés).

La *resistencia endocrina secundaria* (o *adquirida*) se define como la recaída durante el ET adyuvante después de los primeros 2 años, la recaída dentro de los 12 meses posteriores a la finalización del ET adyuvante, o la progresión de la enfermedad después de los 6 meses de iniciar el ET para el MBC, y mientras está con el ET.

La enfermedad metastásica en el cáncer de mama es una enfermedad incurable. Por lo tanto, los tratamientos son en principio indefinidos, y el criterio que debe prevalecer es que el tratamiento debe mantenerse hasta que haya evidencia inequívoca de progresión de la enfermedad, basada en el diagnóstico por imágenes, el examen clínico o los síntomas relacionados con la enfermedad. Los marcadores o las células tumorales circulantes no deben utilizarse como único criterio para determinar la progresión (18). La toxicidad, tanto aguda como acumulativa, será otro motivo de suspensión del tratamiento siempre que la toxicidad sea inaceptable para la paciente por cualquier motivo, o sea ese el criterio del oncólogo.

Las mujeres premenopáusicas se pueden tratar como las postmenopáusicas siempre que se suprima la función ovárica. Esto se puede hacer con ooforectomía bilateral (quirúrgica o con radioterapia, más rápida que la farmacológica, pero con procedimiento intervencionista, que siem-

pre requiere un mayor esfuerzo de la organización), o con la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (agonistas LH-RH); en este caso el procedimiento es más ágil, porque no requiere intervención quirúrgica, pero puede producir un efecto paradójico de elevación hormonal durante unas 2 semanas. A largo plazo ambas técnicas (ooforectomía y agonistas LH-RH) son de eficacia equivalente.

Primera línea de tratamiento

El estándar de primera línea plenamente aceptado es la combinación de un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas 4-6 (iCDK4/6) con tratamiento hormonal. Este estándar se basa en la comparación de los tres iCDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) con el tratamiento hormonal en monoterapia, tanto IA como fulvestrant.

Para las pacientes que no recayeron con un inhibidor de la aromatasas (IA), o que lo hacen después de los 12 meses posteriores a la interrupción del IA adyuvante (es decir, las pacientes hormonosensibles), se recomienda tratamiento con un iCDK4/6 en combinación con un IA, sin que se observara una ventaja clara de fulvestrant en un estudio de fase II (19). En las pacientes que recaen estando en tratamiento con un IA adyuvante, o antes de los 12 meses de haberlo terminado (es decir, tanto la resistencia primaria como la secundaria) se recomienda utilizar un iCDK4/6 combinado con fulvestrant (20).

No existen estudios de comparación directa entre los tres iCDK4/6, aunque los datos de los ensayos clínicos aleatorizados sugieren que su eficacia es equivalente (20). Tampoco se pueden hacer análisis comparativos directos de los datos de los diferentes ensayos clínicos, porque los criterios de inclusión no fueron uniformes.

En las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico luminal es necesario hacer supresión ovárica, bien con ooforectomía, bien con agonistas LH-RH.

A continuación, resumiremos los datos de los ensayos clínicos de fase III que han convertido a los iCDK4/6 en el estándar de primera línea del cáncer de mama metastásico luminal HER2-: el PALOMA-2 para el palbociclib, MONALEESA-2 y MONALEESA-7 para el ribociclib, y MONARCH-3 para el abemaciclib.

PALOMA-2

Es un ensayo clínico de fase III, doble ciego, en el que 666 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o metastásico ER+, HER2-, no tratadas previamente para la enfermedad metastásica, se aleatorizaron en proporción 2:1 para recibir palbociclib más letrozol (PAL + LET) ($n = 444$) o placebo más letrozol (PBO + LET) ($n = 222$) (21). El objetivo

principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS por su sigla en inglés). Con una mediana de seguimiento de 23 meses, la mediana de la PFS del PAL + LET fue de 24,8 meses (intervalo de confianza [IC] 95 %, 22,1 a no estimable), mientras que en el grupo de PBO + LET, la mediana de PFS fue 14,5 meses (IC del 95 %: 12,9-17,1; *hazard ratio* [HR] para progresión de la enfermedad o muerte, 0,58; IC 95 %: 0,46-0,72; $p < 0,001$). Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 38 meses, la mediana de PFS en el grupo que recibió PAL + LET fue de 27,6 meses, mientras que en el grupo que recibió PBO + LET fue de 14,5 meses (HR 0,563; $p < 0,0001$) (22).

El dato más reciente sobre la supervivencia global (OS por su sigla en inglés) del PALOMA-2 procede de ASCO 2022 (23), y demuestra que con el 95 % de los eventos producidos no hay diferencias significativas en la OS entre los dos brazos. Con una mediana de seguimiento de 90 meses, 43 pacientes (10 %) permanecieron en tratamiento con PAL + LET y 5 (2 %) con PBO + LET. Con 405 muertes, la mediana de OS (IC 95 %) fue de 53,9 meses (49,8-60,8) en el brazo de PAL + LET y de 51,2 meses (43,7-58,9) en el brazo de PBO + LET (HR: 0,956 [IC 95 %: 0,777-1,177]; $p = 0,3378$). Sin embargo, en este análisis de OS una proporción importante de pacientes no estaban disponibles para el seguimiento (retiraron el consentimiento o se perdió el seguimiento) y fueron censuradas: 21 % en el brazo PBO + LET frente a 13 % en el brazo PAL + LET. Un análisis de sensibilidad *posthoc* que excluyó a estas pacientes mostró una mediana de OS (IC 95 %) de 51,6 meses (46,9-57,1) con PAL + LET y 44,6 meses (37,0-52,3) con PBO + LET (HR 0,869 [IC 95 %: 0,706-1,069]) (22). Conocidos y asumidos estos datos objetivos, están apareciendo datos complementarios sobre la OS que el palbociclib asociado a un IA proporciona en primera línea de la enfermedad metastásica. En concreto, recientemente se han publicado diversos análisis sobre este concepto basados en la base de datos de vida real Flatiron (Flatiron Health Analytic Database; Flatiron Health, New York). El más reciente es un análisis de Rugo y cols. (24), que muestra en una serie de 2888 pacientes de vida real cómo la combinación de PAL-LET produce mejor OS que LET solo. Con todas las limitaciones conocidas de los estudios de vida real (falta de grupo comparador, tamaños muestrales, variaciones en los seguimientos, etc.), sus datos son un elemento más en el análisis de las posibilidades terapéuticas de estas pacientes.

En cuanto a la toxicidad del estudio, y de acuerdo con estudios anteriores de palbociclib, hubo una alta incidencia de eventos adversos (EA) hematológicos: la neutropenia, la leucopenia, la anemia y la astenia fueron los EA de grado 3 o 4 más comunes notificados. La neutropenia apareció en el 66,4 % de las pacientes en el brazo de PAL + LET y en solo el 1,4 % de las pacientes en el PBO + LET, aunque la incidencia de neutropenia febril fue muy baja en el gru-

po PAL + LET (1,4 % de las pacientes frente a ninguna en el grupo de letrozol). Se suspendió el tratamiento por toxicidad en el 9,7 % de las pacientes en el grupo de PAL + LET y en el 5,9 % del grupo PBO + LET. El perfil de seguridad no se ha modificado con el seguimiento de larga duración (23).

El impacto de palbociclib-letrozol en la calidad de vida (CdV) en PALOMA-2 fue evaluado por Rugo y cols. (25), quienes encontraron que agregar palbociclib al letrozol mantuvo la CdV, y que no hubo diferencias significativas entre los brazos en el cambio desde el inicio en las puntuaciones FACT-Breast Total, FACT-General Total o EuroQOL 5 (EQ-5D); y, además, mejoraron las puntuaciones del dolor (-0,256 frente a -0,098; $p = 0,0183$). En ambos brazos del estudio el deterioro de la puntuación de FACT-B se retrasó significativamente en pacientes sin progresión de la enfermedad en comparación con las que presentaron progresión, así como en las pacientes que presentaron una respuesta objetiva en comparación con las no respondedoras.

MONARCH-3

En el ensayo doble ciego de fase III MONARCH-3 se comparó la eficacia de la combinación de abemaciclib con IA frente al IA en monoterapia. Se asignaron aleatoriamente, en proporción 2:1, a 493 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, HR-positivo, HER2-negativo, para recibir en primera línea el iCDK4/6 abemaciclib más un IA no esteroideo (anastrozol o letrozol, ABM + IA) ($n = 328$), o placebo combinado con un IA no esteroideo ($n = 165$; PBO + IA) (26). Después de una mediana de seguimiento de 17,8 meses, la mediana de la PFS fue significativamente mejor en el grupo de ABM + IA que en el de PBO + IA (mediana: no alcanzada en el brazo de abemaciclib, 14,7 meses en el brazo de placebo; HR: 0,54; IC 95 %: 0,41-0,72; $p = 0,000021$). La tasa de respuesta objetiva (ORR por su sigla en inglés) fue del 59 % en el grupo de ABM + IA y del 44 % en el de PBO + IA ($p = 0,004$). Después de una mediana de seguimiento de 26,7 meses, la mediana de PFS en el grupo de ABM + IA fue de 28,18 meses, frente a los 14,76 meses en el brazo de PBO + IA (HR: 0,54; IC 95 %: 0,418-0,698; $p = 0,000002$), y la ORR fue del 49,7 % (IC 95 %: 44,3-55,1) frente al 37,0 % (IC 95 %: 29,6-44,3; $p < 0,005$), respectivamente, en el análisis de la población por intención de tratar (ITT) (27).

Los datos de toxicidad del análisis intermedio (26) mostraron que los EA de grado 3 o 4 más frecuentes con el abemaciclib fueron la neutropenia (21,1 % frente a 1,2 %), la diarrea (9,5 % frente a 1,2 %) y la leucopenia (7,6 % frente a 0,6 %). La diarrea de cualquier grado fue el EA más frecuente entre las pacientes que recibieron abemaciclib (81,3 % frente a 29,8 % en el brazo de placebo) y en la mayoría de los casos (83,8 %) se manejó con eficacia modificando la dosis de abemaciclib y con fármacos anti-diarreicos. En el análisis final (27) el perfil de seguridad

era en gran medida coherente con la del análisis intermedio, sin aparición de EA nuevos con el aumento del tiempo de seguimiento.

En cuanto al análisis de la OS, todavía no se ha alcanzado el número de eventos previsto. En el último análisis provisional, presentado por Goetz y cols. en ESMO París 2022 (28) no se alcanzó la significación estadística prevista por falta de eventos, aunque los datos van madurando de manera favorable para abemaciclib (HR: 0,754, IC 95 %: 0,584-0,974, $p = 0,0301$). La diferencia en la OS observada en este segundo análisis intermedio fue de 12,6 meses a favor del brazo del abemaciclib (67,1 frente a 54,5 meses).

Goetz y cols. (29) evaluaron el impacto sobre la calidad de vida del tratamiento con abemaciclib. Para ello utilizaron el *EORTC Quality of Life Questionnaire Core 30* (QLQC30) (30) y el *Breast Cancer Questionnaire* (BR23) (31). Se definió una diferencia clínicamente significativa en los tratamientos de cada brazo con respecto a la puntuación basal cuando era de 10 puntos o más en comparación con la puntuación inicial de la paciente. El estudio demostró que ninguna de las dos pruebas de CdV utilizadas presentaba diferencias clínicamente significativas con la puntuación de CdV inicial en ninguno de los dos brazos de tratamiento, con la única excepción de la diarrea, para la que sí se encontró una diferencia clínicamente significativa con respecto a la puntuación inicial a favor del brazo de placebo del ensayo ($18,68 \pm 1,80$; $p < 0,001$).

MONALEESA-2

El estudio MONALEESA-2 fue un EC de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de la combinación ribociclib-letrozol (RIB + LET) para el tratamiento de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recurrente o metastásico HR-positivo, HER2-negativo. Hortobagyi y cols. (32) asignaron aleatoriamente a 668 pacientes para recibir RIB + LET ($n = 334$) o placebo y letrozol (PBO + LET) ($n = 334$). Las pacientes no habían recibido previamente terapia sistémica para la enfermedad avanzada. La mediana de la PFS después del primer análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 15,3 meses en el grupo de RIB + LET, fue de 63,0 % (IC 95 %: 54,6-70,3), mientras que la mediana de la PFS en el grupo de placebo fue del 42,2 % (IC 95%: 34,8-49,5). La duración de la PFS fue significativamente más prolongada en el grupo de RIB + LET (HR: 0,56; IC 95%: 0,43-0,72; $p = 3,29 \times 10^{-6}$ para superioridad). La mediana de PFS después del segundo análisis intermedio, con una mediana de duración del seguimiento de 26,4 meses, fue de 25,3 meses (IC 95 %: 23,0-30,3) para RIB + LET y 16,0 meses (IC 95 %: 13,4-18,2) para el grupo de PBO + LET (HR: 0,568; IC 95 %: 0,457-0,704; \log -rank $p = 9,63 \times 10^{-8}$). En un análisis de subgrupos predefinido que evaluó la PFS

en 227 pacientes inscritas en MONALEESA-2 que presentaron la enfermedad avanzada *de novo* (33), la mediana de PFS en el grupo de RIB + LET no se alcanzó, mientras que fue de 16,4 meses en el grupo PBO + LET. La PFS estimada después de 12 meses en el brazo de RIB + LET fue del 82 %, y del 66 % en el brazo de PBO + LET. La duración de la PFS también fue significativamente mayor en el grupo de RIB + LET en este subgrupo de pacientes con enfermedad *de novo* (HR: 0,45; IC 95 %: 0,27-0,75). En otro análisis preespecificado en el que se compararon los datos de eficacia y seguridad de RIB + LET en las pacientes ancianas (> 65 años) con las más jóvenes no se encontraron diferencias en la PFS entre los dos grupos de edad (HR: 0,608; IC 95 %: 0,394-0,937 en > 65 años, y HR: 0,523; IC 95 %: 0,378-0,723 en pacientes < 65 años) (34).

En el análisis de la supervivencia global (OS) (35), que estaba previsto en el estudio, la combinación RIB + LET mostró un beneficio significativo en la OS en comparación con el brazo de PBO + LET (mediana, 63,9 frente a 51,4 meses; HR: 0,76; IC 95 %: 0,63-0,93; $p = 0,004$).

Los efectos adversos (EA) de grado 3 o 4 que se produjeron en > 5 % de las pacientes en cualquiera de los dos brazos fueron leucopenia, neutropenia, linfopenia, hipertensión y elevación de las cifras de ALT/AST (30). La neutropenia de grado 3 o 4 apareció en el 59,3 % de las pacientes en el grupo de ribociclib, en comparación con el 0,9 % en el grupo de placebo; sin embargo, la neutropenia febril en el brazo del ribociclib fue muy infrecuente; solo se presentó en 5 pacientes (1,5 %) (30). En estudios posteriores con más seguimiento no se han encontrado efectos adversos nuevos ni inesperados (36). Otro aspecto reseñable es que el perfil de seguridad de ribociclib-letrozol fue similar entre pacientes ancianas y pacientes más jóvenes en el análisis previsto de subgrupos y realizado por Sonke y cols. (34).

En cuanto a la calidad de vida, se han publicado dos estudios realizados empleando el cuestionario EORTC QLQ-C30. Janni y cols. (37) encontraron que la puntuación de dolor media fue significativamente más baja (> 5 puntos) en el brazo de ribociclib-letrozol que en el de placebo (28 % frente a 15 %). Verma y cols. (38) demostraron que la puntuación de la calidad de vida fue similar en los dos brazos del estudio. Además, la combinación ribociclib-letrozol se asoció con una mayor reducción del dolor.

MONALEESA-7

El ensayo doble ciego de fase III MONALEESA-7 se diseñó para explorar la actividad de la combinación de ribociclib con tratamiento hormonal en primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica en mujeres premenopáusicas (39). Para ello se aleatorizó a 672 mujeres premenopáusicas, con cáncer de mama avanzado HR-positivo,

HER2-negativo, para recibir ribociclib y tratamiento endocrino (ET por su sigla en inglés; RIB + ET) (tamoxifeno o un IA no esteroideo; $n = 335$), o placebo y ET (PBO + ET) (tamoxifeno o un AI; $n = 337$). En los dos brazos se realizó supresión ovárica con goserelina. El análisis de eficacia reveló que la combinación de RIB + ET mejoró significativamente la PFS, que era el objetivo principal del estudio. En el grupo de ribociclib la mediana de la PFS fue de 23,8 meses (IC 95 %: 19,2 a no alcanzado), mientras que en el de placebo fue de 13,0 meses (11,0-16,4; HR: 0,55; IC 95 %: 0,44-0,69; $p < 0,0001$). En un análisis final de la OS, previsto en el protocolo (40), se demostró que la adición del ribociclib al tratamiento endocrino mejoró significativamente la OS en comparación con el tratamiento hormonal solo: la OS estimada a los 42 meses fue del 70,2 % en el grupo de ribociclib (IC 95 %: 63,5-76,0) y del 46,0 % (IC 95 %: 32,0-58,9) en el grupo de placebo (HR: 0,71; IC 95 %: 0,54-0,95; $p < 0,00973$). En otro análisis con seguimiento más largo (41), se mantuvo la ventaja de la supervivencia global en el brazo del ribociclib: en el brazo del RIB + AI fue de 58,7 meses, frente a los 48,0 meses del grupo de placebo (HR: 0,76; IC 95 %: 0,61-0,96).

El análisis de los datos de seguridad para los dos brazos del estudio fue muy similar a los del resto de los estudios MONALESSA, y los ES más frecuentes de grado 3-4 (notificados en > 10 % de los pacientes) fueron la neutropenia, la leucopenia y la elevación del nivel de ALT. La neutropenia apareció en el 61 % de las pacientes del grupo de ribociclib y en el 4 % de las pacientes en el grupo placebo; la leucopenia en el 14 % y el 1 %, y la elevación de la ALT, en el 5 % y el 1 %, respectivamente. La prolongación del intervalo QT apareció en el 1,8 % y el 1,2 %, respectivamente. Como en los demás estudios con ribociclib, la neutropenia febril fue un evento excepcional. En el seguimiento a largo plazo no se encontraron ES imprevistos (41).

Para evaluar los efectos del tratamiento sobre la calidad de vida se emplearon los formularios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L (42). Los resultados mostraron que la calidad de vida se mantuvo durante más tiempo en las pacientes del brazo de ribociclib (HR: 0,67; IC 95 %: 0,52-0,86). Se analizó también el tiempo hasta el deterioro (TTD por su sigla en inglés) para determinar las pacientes en las que el TTD era ≥ 10 %, que se considera como uno de los parámetros más fiables de la calidad de vida (43). En el análisis de la CdV del MONALESSA 7 se demostró que las pacientes del brazo del ribociclib tuvieron un TTD ≥ 10 % más prolongado que las pacientes del brazo de placebo (HR: 0,67; IC 95 %: 0,52-0,86).

CONCLUSIONES

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (iCDK4/6) palbociclib, ribociclib y abemaciclib han cambiado

el tratamiento estándar de primera línea del cáncer de mama metastásico ER+ HER2- de una forma que no veíamos hace muchos años.

Los tres fármacos han conseguido ventajas en la PFS muy sólidas: el palbociclib, HR 0,58 en el PALOMA-2; el abemaciclib HR 0,54 en el MONARCH-3, y el ribociclib, HR 0,568 en el MONALESSA-2 y HR 0,55 en el MONALESSA-7.

En cuanto a la OS, el ribociclib es el único que por el momento ha obtenido ventajas clínicamente significativas en la OS: en el MONALESSA-2, una HR de 0,76 con una diferencia en la mediana de OS de los dos brazos de 12 meses (63,9 meses frente a 51,4) a favor de las pacientes tratadas con ribociclib; y en el MONALESSA-7, una HR de 0,76, con una diferencia de 10 meses a favor del brazo de ribociclib (58,7 meses frente a 48 meses) en el análisis de seguimiento a largo plazo. El estudio MONARCH-3 todavía no ha tenido suficiente número de eventos para calcular la supervivencia global, aunque en el último análisis, publicado en 2022, la tendencia era muy favorable al abemaciclib. El único que no ha obtenido ventaja en la OS ha sido el palbociclib, ya con los datos finales de supervivencia global publicados.

No existen estudios de comparación directa entre los tres fármacos, ni está previsto que se hagan. Todos los datos de los ensayos clínicos mencionados y de la extensa experiencia a nivel mundial con los tres fármacos sugieren que son equivalentes entre sí, como se afirma en la revisión global de ESMO (19). No obstante, la ventaja del ribociclib en cuanto a la OS es indudable, y debe ser tenida en cuenta al elegir el fármaco que se vaya a utilizar. Otra ventaja del ribociclib es que es el único de los tres fármacos que cuenta con un estudio realizado específicamente en mujeres premenopáusicas, el MONALESSA-7.

Un aspecto importante de estos fármacos es el análisis de la toxicidad. En el caso del palbociclib (44) y del ribociclib (45) la toxicidad predominante es la neutropenia, que aparece en un 60 % de los ciclos. No obstante, se trata de una neutropenia diferente a la que produce la quimioterapia, porque la incidencia de neutropenia febril que provoca es irrelevante con todos los iCDK4/6, del orden del 1,5 %, mientras que con la quimioterapia puede ser del 20-30 % según el régimen que se utilice (46). En cuanto al abemaciclib, la toxicidad predominante fue la diarrea, que afecta con mayor frecuencia a las pacientes de más edad en los estudios MONARCH-2 y 3 (47).

De toda la información que se ha recogido de los tres fármacos sobre la toxicidad se pueden extraer tres grandes conclusiones: que en la mayoría de los casos los efectos tóxicos se suelen controlar con reducciones de dosis, que las mujeres de más edad pueden recibir sin problemas los tres iCDK4/6, aunque pueden precisar más reducciones de dosis, y que las reducciones de dosis no comprometen la PFS ni la OS en ninguno de los tres fármacos (45,48,49).

En conclusión, los iCDK4/6, combinados con ET, han supuesto un nuevo cambio en el estándar del tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico ER+ HER2-. Son fármacos seguros, que permiten su empleo a largo plazo, y han mejorado no solo la PFS, sino también la OS en el caso del ribociclib, aunque es probable que el abemaciclib también la mejore cuando alcance suficientes eventos. Actualmente son el tratamiento de elección en este escenario y son pocos los casos que no puedan o deban recibirlo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021 May;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
- American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024*. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2022.
- Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: www.seom.org
- Las cifras del cáncer en España 2023. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: www.seom.org
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=6609>
- Wojtyla C, Bertuccio P, Wojtyla A, La Vecchia C. European trends in breast cancer mortality, 1980-2017 and predictions to 2025. *Eur J Cancer* 2021;152:4-17. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.026
- Las Cifras del cáncer en España 2018. Sociedad española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: www.seom.org
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikolic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
- Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(2):579-90. DOI: 10.1007/s10549-017-4529-5
- Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically Used Breast Cancer Markers Such As Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Are Unstable Throughout Tumor Progression. *J Clin Oncol* 2012 20;30(21):2601-8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2482
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer; Version 4.2023. March 23, 2023. Available from: www.NCCN.org
- Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(2):479-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>. DOI: 10.2214/ajr.183.2.1830479
- Podoloff DA, Advani RH, Allred C, Benson AB, Brown E, Burstein HJ, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(Suppl 1):1-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>. DOI: 10.6004/jncn.2007.2001
- Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27(Suppl 1):S215-29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>. DOI: 10.1148/rg.27si075517
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Lee CI, Gold LS, Nelson HD, Chou R, Ramsey SD, Sullivan SD. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast* 2015;24(1):3-11. DOI: 10.1016/j.breast.2014.11.009
- 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. DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.009
- Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021 39;35:3959-77. DOI: 10.1200/JCO.2021.01392
- Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F. PARSIFAL: a randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 15):1007. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1007
- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinical-guidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im A-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- Rugo HS, Finn RS, Dieras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):719-29. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4
- Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im S-A, Gelmon KA, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 17): LBA1003-LBA1003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022 Oct;11(1):114. DOI: 10.1038/s41523-022-00479-x
- Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: Results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018;29:888-94. DOI: 10.1093/annonc/mdy012
- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluchi-Shimon A, Houber J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-46. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-007-z
- Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Tredan O, Park IH, et al. LBA15 - MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2022;33(Suppl 7):S808-S869. DOI: 10.1016/annonc/annonc1089
- Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, Park IH, Huober J, Toi M, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist* 2020 Sep;25(9):e1346-e1354. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-16-01
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for research and treatment of

- cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365.
31. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996;14:2756-68. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.10.2756
 32. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
 33. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR1, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:127-34. DOI: 10.1007/s10549-017-4518-8
 34. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:659-69. DOI: 10.1007/s10549-017-4523-y
 35. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris III HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L. LBA17_PR - Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1283-S1346.
 36. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Oaluch-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;29:1541-7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
 37. Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil M, Beck TJ, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:469-79. DOI: 10.1007/s10549-017-4658-x
 38. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib 1 letrozole: Results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:535-45. DOI: 10.1007/s10549-018-4769-z
 39. 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 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
 40. 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;381:307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
 41. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: A Phase III randomized clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Mar 1;28(5):851-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
 42. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, Lu Y-S, Tripathy D, Chow L, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 2020;26;12:1758835920943065. DOI: 10.1177/1758835920943065
 43. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation, and presentation of European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2008;44:1793-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.05.008
 44. Ettl J, Im SA, Ro J, Masuda N, Colleoni M, Schnell P, et al. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. *Breast Cancer Res*. 2020 Mar 12;22(1):27. DOI: 10.1186/s13058-020-01263-0
 45. Lu Y, Yang S, Ho YY, Ji Y. Ribociclib population pharmacokinetics and pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of neutrophils in cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2021 Aug;61(8):1054-68. DOI: 10.1002/jcph.1856
 46. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111-v118. DOI:10.1093/annonc/mdw325
 47. Goetz MP, Okera M, Wildiers H, Campone M, Grischke EM, Manso L, et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat* 2021 Apr;186(2):417-28. DOI: 10.1007/s10549-020-06029-y
 48. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, Joy AA, Verma S, Harbeck N, et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2- advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer* 2018 Sep;101:123-33. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.05.017
 49. Burris HA, Chan A, Bardia A, Beck JT, Sohn J, Neven P, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2021;125(5):679-86. DOI: 10.1038/s41416-021-01415-9

Tratamiento del cáncer de mama luminal tras inhibidores de ciclo celular

Rodrigo Sánchez Bayona, Manuel Alva Bianchi

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Resumen

La elección del tratamiento para aquellas pacientes que experimentan progresión tras inhibidores de CDK4/6 sigue siendo un desafío debido a la actividad subóptima o a las toxicidades significativas de las opciones actualmente disponibles. También hay pocos datos sobre la eficacia de combinaciones más antiguas, como everolimus + exemestano, tras inhibidores de CDK4/6. Ensayos clínicos recientes con nuevos fármacos han arrojado resultados prometedores en este contexto. No obstante, el estado de mutación de *ESR1*, *PIK3CA* y *BRCA1/2* de la línea germinal son aspectos a tener en cuenta para las nuevas opciones disponibles (inhibidores de PI3K, nuevos SERD orales, inhibidores de PARP). Los nuevos anticuerpos conjugados (trastuzumab deruxtecán y sacituzumab govitecán) también han demostrado ser una opción eficaz de tratamiento en pacientes con cáncer de mama RH+/HER2-. En este artículo de revisión, resumimos la actividad de estas nuevas opciones de tratamiento y su papel potencial en futuros algoritmos de tratamiento.

Palabras clave:
SERD, PI3K, ESR1.
Anticuerpos
conjugados.

Abstract

Treatment selection for those patients experiencing progression while on ET + CDK4/6- inhibitors remains challenging due to the suboptimal activity or significant toxicities of the currently available options. There is also a paucity of data regarding the efficacy of older regimens, such as everolimus + exemestane, post-CDK4/6 inhibition. Recent clinical trials with new drugs have shown promising results in this setting. However, *ESR1*, *PIK3CA*, and *BRCA1/2* mutation status must be assessed for new options available (PI3K inhibitors, new oral SERDs, PARP inhibitors). New antibody-drug conjugates (trastuzumab deruxtecan and sacituzumab govitecan) have also been shown to be an effective treatment option in patients with HR+/HER2- breast cancer. In this review article, we recapitulate the activity of these novel treatment options and their potential role in future treatment algorithms.

Keywords:
SERD, PI3K, ESR1.
Antibody-drug
conjugates.

Conflicto de intereses: Rodrigo Sánchez-Bayona ha recibido honorarios como ponente de Novartis, AstraZeneca, MSD, Lilly, Glaxo Smith Kline, Clovis, Seagen, Gilead y Roche; honorarios como asesor de Novartis, Lilly, Glaxo Smith Kline y Seagen y gastos de viaje y alojamiento de AstraZeneca, Pfizer y Gilead. Manuel Alva Bianchi ha recibido honorarios como ponente de Seagen, Novartis y Pfizer y gastos de viaje y alojamiento de Gilead y Novartis.

Sánchez Bayona R, Alva Bianchi M. Tratamiento del cáncer de mama luminal tras inhibidores de ciclo celular. Rev Cáncer 2023;37(1):38-46

DOI: 10.20960/revcancer.00027

Correspondencia:

Rodrigo Sánchez- Bayona. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Av. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid
e-mail: rodrosb@gmail.com

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances significativos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) de los últimos años, las pacientes con CMM siguen siendo incurables, con una mediana de supervivencia global (SG) de aproximadamente cinco años (1,2). Alrededor del 70 % de todos los cánceres de mama expresan receptores hormonales (RH) como el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR), o ambos (3). Estos tumores a menudo son sensibles al tratamiento hormonal con fármacos como los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) como el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasa (IA) como el letrozol, el anastrozol y el exemestano, y los degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD) como el fulvestrant.

Desde los primeros datos de eficacia del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6) palbociclib en el CMM RH positivo/HER2 negativo (4), varios ensayos aleatorizados de fase III han establecido la eficacia de inhibidores de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) como tratamiento de primera línea en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas en combinación con tratamiento endocrino (TE) (5-10).

En algún momento del curso natural de la enfermedad, la mayoría de las pacientes desarrollan resistencia a los inhibidores de CDK4/6 y requieren un cambio en la terapia. La supervivencia libre de progresión (SLP) con el inhibidor de CDK4/6 en primera línea varía de 2 a 3 años; sin embargo, la mediana de SG de unos 5 años sugiere una eficacia limitada de los tratamientos posteriores. Por ejemplo, varios ensayos recientes han demostrado que fulvestrant logra una mediana de SLP de 2 a 3 meses después de la progresión a inhibidores de CDK4/6, lo que justifica el desarrollo de mejores estrategias de tratamiento para ampliar la ventana de tratamiento endocrino antes de pasar a la quimioterapia (11-13).

Es importante destacar que, en los últimos años, los mecanismos de resistencia a los inhibidores de CDK4/6 y la terapia endocrina están comenzando a descifrarse, lo que permite una expansión en la cartera de agentes efectivos en este entorno (14,15). Múltiples ensayos aleatorizados de fases II y III han informado recientemente resultados positivos, lo que lleva a cambios significativos en los algoritmos de tratamiento para CMM con HR positivo.

DEGRADADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS (SERD)

El beneficio de fulvestrant como TE de segunda línea se estableció en la era anterior a los inhibidores de CDK4/6. En el estudio FALCON, la SLP fue superior con fulvestrant

en comparación con IA en pacientes con CMM sin tratamiento previo con TE (16). En el ensayo de fase III EFFECT, la eficacia de fulvestrant fue similar a la del exemestano en pacientes que habían progresado con un IA (17). Sin embargo, en este estudio, fulvestrant se administró a 250 mg en lugar del estándar actual de 500 mg. La eficacia superior de la dosis de 500 mg sobre la de 250 mg se observó en el estudio de fase III CONFIRM, que demostró una mejoría marginal tanto en la SLP como en la SG con la dosis de 500 mg (18). Aunque fulvestrant se ha utilizado con frecuencia como asociado de TE con inhibidores de CDK4/6 en ensayos de fase III en primera y segunda línea, la eficacia del fulvestrant como agente único después del inhibidor de CDK4/6 sigue siendo limitada. Estudios recientes que han empleado fulvestrant como brazo de control en este entorno han mostrado una mediana de SLP que oscila entre 1,9 y 4,7 meses (12,13).

Para mejorar la actividad de fulvestrant, que está limitada por una biodisponibilidad deficiente y una penetración débil, y proporcionar una vía de administración más fácil, se han desarrollado múltiples SERD orales en ensayos clínicos con resultados dispares. Los ensayos aleatorizados fundamentales de amcenestrant y giredestrant no lograron demostrar una mejora significativa en la SLP, a pesar de los resultados alentadores de los ensayos en la fase inicial, lo que provocó la interrupción de su desarrollo futuro y ensayos clínicos adicionales por parte de sus respectivas compañías farmacéuticas (19).

Por otro lado, se informaron resultados alentadores para pacientes seleccionados tratados con elacestrant, que se probó en el estudio de fase III EMERALD (11). Este fue un ensayo de fase III, que comparó elacestrant con TE estándar (fulvestrant o IA) en 477 pacientes que habían progresado con un tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6. La mayoría de las pacientes del grupo estándar recibieron fulvestrant (70 %). Más del 40 % de las pacientes en ambos brazos habían recibido dos terapias endocrinas previas y el 20 % había recibido quimioterapia para el CMM. El estudio tuvo objetivos coprimarios de SLP en todas las pacientes y SLP en pacientes con mutaciones en *ESR1*. En general, hubo una modesta mejoría en la mediana de SLP con elacestrant (2,8 frente a 1,9 meses, HR = 0,70, IC 95 %: 0,55-0,88), con una proporción significativa de pacientes en ambos brazos que progresaron en los primeros 6 meses, lo que sugiere resistencia endocrina para casi el 50 % de las pacientes en este entorno. Las tasas de SLP a los 6 y 12 meses también mejoraron con elacestrant (34,3 % y 22 % con elacestrant frente a 20,4 % y 9,4 %, respectivamente, en SOC -standard-of-care-). Las náuseas fueron el efecto secundario más común, un 35 % experimentó náuseas con elacestrant.

Estudios previos han sugerido que alrededor del 30-40 % de las pacientes desarrollan una mutación *ESR1* como mecanismo de resistencia a los AI, un mecanismo que puede

ser potencialmente superado por los SERD. Se observó una mutación *ESR1* en el 47,8 % de las pacientes en EMERALD. El análisis retrospectivo del estudio SoFEA y los datos del estudio plasmaMATCH sugieren cierta actividad de fulvestrant en pacientes con una mutación *ESR1* (20,21). De manera similar, la mutación *ESR1* se asoció a un mayor beneficio en el estudio EMERALD, con una mediana de SLP de 3,8 meses con elacestrant y tasas de SLP a los 6 y 12 meses del 41 % y 27 %. Cabe destacar que no se observaron beneficios en *ESR1* nativo y no se observaron beneficios en la SG en general. Recientemente se presentaron datos sobre el papel de la mutación en *ESR1* y la duración del tratamiento previo con el inhibidor de CDK4/6, que muestran un beneficio de SLP a los 6 meses (mediana de 8,6 frente a 1,9 meses, HR = 0,41; IC 95 %: 0,26-0,63) en pacientes con una mutación en *ESR1* que recibieron tratamiento con un inhibidor de CDK4/6 anterior durante ≥ 12 meses, lo que indica que este podría ser el subgrupo que obtiene el mayor beneficio del elacestrant. Con base en esto, la Food and Drugs Administration (FDA) aprobó elacestrant para pacientes posmenopáusicas con CMM con mutación en *ESR1*, RH positivo/HER2 negativo en progresión después de al menos una línea de TE.

Camizestrant es otro SERD oral que ha demostrado eficacia en este contexto. El ensayo de fase II SERENA-2 estaba destinado a comparar cada una de las dosis de 75 mg y 150 mg de camizestrant con fulvestrant, con un objetivo primario de SLP (22). El ensayo incluyó a una población menos pretratada en comparación con EMERALD, pues solo el 50 % de las pacientes habían recibido inhibidores de CDK4/6 antes y ninguna paciente recibió más de una línea de TE para CMM antes de la inclusión. El estudio no permitía la exposición previa a fulvestrant o SERD oral, una condición que no era obligatoria en el estudio EMERALD. Ambas dosis de camizestrant produjeron una mejora estadísticamente significativa en la SLP, con una mediana de SLP para 75 mg de 7,2 meses (IC 95 %: 3,7-10,9 meses; HR: 0,58; IC 95 %: 0,41-0,81) y para 150 mg de 7,7 meses (IC 95 %: 5,5-12,9; HR: 0,67; IC 95 %: 0,48-0,92) en comparación con fulvestrant (mediana de SLP de 3,7 meses). Las tasas de respuesta fueron modestas (15 % con 75 mg, 20 % con 150 mg y 11 % con fulvestrant). Al igual que con elacestrant, el beneficio parece estar limitado a pacientes con mutación en *ESR1*. Actualmente, el estudio SERENA-6 está comparando un cambio a camizestrant 75 mg frente a la continuación de un IA en combinación con un inhibidor de CDK4/6 en pacientes que tienen una mutación *ESR1* detectable en ctDNA durante el tratamiento de primera línea con un IA y CDK4/6 inhibidor (23). Una estrategia similar arrojó resultados prometedores en el ensayo de fase III PADA-1 cuando un IA se cambió a fulvestrant al detectar una mutación en *ESR1* y puede representar una estrategia basada en biomarcadores para cambiar el tratamiento en el desarrollo de resistencia antes de la progresión clínica (24).

También se han presentado datos preliminares para imlunestrant (25), y el estudio de fase III EMBER-3 en curso aclarará aún más su papel en el tratamiento de pacientes con CMM RH positivo (26).

PROTEOLYSIS TARGETING CHIMERAS (PROTAC)

Los PROTAC son una clase relativamente nueva de moléculas pequeñas que poseen la capacidad de atacar proteínas para su degradación a través de la inhibición de la ubiquitina-proteasoma (27). A diferencia del fulvestrant (que requiere una alta afinidad para unirse al RE para su acción, por lo que requiere una dosis más alta y una administración más frecuente y lo hace más propenso a la resistencia debido a mutaciones puntuales en el RE), PROTAC ARV-471 (vepedegestrant) se une a la ubiquitina ligasa E3 y RE para desencadenar la degradación del RE a través de la vía del proteasoma (28). Los resultados de fase II de la expansión de la dosis de ARV-471 (VERITAC) se han presentado recientemente (29), donde un total de 71 pacientes con CMM RH+ pretratadas (mediana de tres líneas) recibieron dos niveles de dosis de ARV-471 (200 mg y 500 mg). La tasa de beneficio clínico (CBR), que fue el criterio principal de valoración, fue del 38 % y fue similar en ambos niveles de dosis. La mayoría de las respuestas fueron de enfermedad estable, con solo dos respuestas parciales observadas y con una mediana de SLP de 3,7 meses. Se observó una CBR más alta (51,2 %) en pacientes con una mutación *ESR1*, pero los números fueron pequeños. Actualmente está en curso un estudio de fase III que compara ARV-471 con fulvestrant en pacientes que han progresado previamente con un inhibidor de CDK4/6 y ayudará a definir el papel de esta nueva clase de compuestos en el tratamiento del CMM RH+ (30).

INHIBIDORES DE LA VÍA PI3K/AKT/mTOR

Inhibidores PI3K

La mutación en *PIK3CA* conduce a la activación constitutiva de PI3K y se observa en el 30-50 % de los CMM RH positivo (31). La mayoría de estas mutaciones se observan en el exón 9 y el exón 20, se consideran eventos tempranos en la patogenia del cáncer de mama (31,32) y pueden detectarse en plasma o tejido con buena concordancia (33). Los inhibidores de Pan-PI3K, como buparlisib y taselesib, se probaron inicialmente en CMM, pero su desarrollo se detuvo debido a importantes problemas de toxicidad (34,35).

Alpelisib, un inhibidor de PI3K α -selectivo, fue el primer inhibidor de PI3K α en demostrar una mejora en la SLP en pacientes con CMM RH+/HER2- con mutaciones activa-

doras de *PIK3CA*. El ensayo SOLAR-1 incluyó a mujeres posmenopáusicas resistentes a la terapia endocrina, con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con un inhibidor de la aromatasas previo. Solo alrededor del 6 % de las pacientes recibieron previamente un inhibidor de CDK4/6. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir alpelisib o placebo más fulvestrant. El criterio principal de valoración fue la SLP en la cohorte con mutación en *PIK3CA*. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la mediana de SLP para la cohorte mutada en *PIK3CA* fue casi el doble con la adición de alpelisib, 11,0 frente a 5,7 meses (HR: 0,65; IC 95 %: 0,50-0,85). Sin embargo, el grupo experimental se vio afectado por una alta tasa de efectos secundarios; las toxicidades clave fueron de grado 3 y 4, la hiperglucemia en el 36,6 %, la erupción cutánea en el 9,9 % y la diarrea en el 6,7 % de las pacientes que recibieron alpelisib. En el análisis, la SG no cruzó el límite preespecificado ($p \leq 0,0161$) para la cohorte con mutación en *PIK3CA*, aunque la mediana de SG se prolongó numéricamente en 7,9 meses para las pacientes en el brazo de alpelisib más fulvestrant (36). Estas interpretaciones están algo limitadas debido a mayores interrupciones del tratamiento en el brazo de alpelisib y fulvestrant a causa de la mayor toxicidad de la combinación, lo que lleva al riesgo de censura informativa.

Los datos de alpelisib más fulvestrant después de la progresión del inhibidor de CDK4/6 se derivan de un estudio abierto de fase II, BYLieve (37). Los datos actualizados de la cohorte A (progresión posterior al inhibidor de CDK4/6 e IA) y de la cohorte B (progresión posterior al inhibidor de CDK4/6 y fulvestrant) se presentaron en ASCO 2022, que mostraron una mediana de SLP de 8,2 meses en la cohorte A y 5,6 meses en la cohorte B (38). Alrededor del 26 % de las pacientes presentaron efectos secundarios al menos de grado 3, como hiperglucemia, erupción cutánea y diarrea (37). Otros inhibidores selectivos de la PI3K α (como el inavolisib) se están estudiando actualmente en este contexto y se esperan con gran interés datos sobre la eficacia y, especialmente, la seguridad. Además, los inhibidores de PI3K selectivos de mutantes como LOXO-783 y RLY-2608 se encuentran actualmente en desarrollo clínico y pueden permitir retener la actividad de esta clase de fármacos, pero con menor toxicidad (39,40).

Inhibidores AKT

La proteína cinasa B (AKT) es un elemento clave de la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR. Los inhibidores de AKT en combinación con TE mostraron una actividad preliminar clínicamente significativa en los primeros ensayos realizados en CMM HR+/HER2-. Sin embargo, la identificación de biomarcadores de respuesta y resistencia a la inhibición de AKT es crucial y aún representa una necesidad no cubierta.

La combinación de capivasertib (un inhibidor de AKT) y fulvestrant se exploró en un ensayo aleatorizado de fase II controlado con placebo (FAKTION) en mujeres posmenopáusicas con CMM HR+/HER2- tras progresión a un IA. El criterio principal de valoración fue la SLP. En la población general, la adición del inhibidor de AKT a la terapia endocrina proporcionó una mejora estadísticamente significativa de 5,5 meses en la mediana de SLP, con 10,3 meses en el brazo de capivasertib frente a 4,8 meses en el brazo de control (HR: 0,58; IC 95 %: 0,39-0,84). La mediana de SG en los brazos experimental frente a placebo fue de 29,3 frente a 23,4 meses (HR: 0,66; IC 95 %: 0,45-0,97) (41). Los beneficios en este estudio se restringieron a pacientes que tenían una mutación en *PIK3CA*, *AKT1* o *PTEN*; sin embargo, el análisis fue exploratorio debido al número limitado de pacientes en los subgrupos. Los eventos adversos de grado 3-4 más comunes fueron hipertensión (32 %), diarrea (14 %) y erupción cutánea (20 %).

Recientemente se presentaron los resultados del ensayo de confirmación de fase III (CAPitello-291) de capivasertib y fulvestrant en pacientes con CMM HR+/HER2- después de la progresión a IA (22). El estudio incluyó pacientes con CMM premenopáusicas/perimenopáusicas o posmenopáusicas que progresaron después de IA, con o sin un inhibidor de CDK4/6. El criterio principal de valoración fue la SLP en la población general y en la población de pacientes cuyos tumores presentaban alteraciones en la vía AKT (genes *PIK3CA*, *AKT1* o *PTEN*). De las 708 pacientes aleatorizadas, el 41 % tenía alteraciones genéticas en la vía de AKT (el 31 % era *PIK3CA*, el 4,7 % *AKT* y el 5,2 % *PTEN*) y el 69 % había recibido previamente un inhibidor de CDK4/6. La mediana de SLP para el grupo de capivasertib/fulvestrant fue de 7,2 meses en comparación con 3,6 meses para el grupo de placebo/fulvestrant (HR: 0,60; IC 95 %: 0,51-0,61). Para los pacientes de la población con alteración de AKT, la mediana de SLP fue de 7,3 meses para el grupo de capivasertib/fulvestrant en comparación con 3,2 meses para el grupo de placebo/fulvestrant (HR: 0,50; IC 95 %: 0,38-0,65). En un análisis exploratorio, los beneficios fueron similares en pacientes sin mutación (incluido el estado desconocido en el 16 % de las pacientes) en la vía de AKT (mediana de SLP de 7,2 meses frente a 3,7 meses, HR = 0,70; IC 95 %: 0,56-0,88). Los datos de SG siguen siendo inmaduros, pero también mostraron una tendencia hacia la mejora en la población general y en la población mutada en *AKT*. Los principales eventos adversos incluyeron diarrea (72,4 %; 9,3 % de grado 3-4) y erupción cutánea (38 %; 11,6 % de grado 3-4) y el 9,3 % de las pacientes interrumpieron el capivasertib debido a eventos adversos (22). Los ensayos en curso como CAPITELLO-292 también analizan la eficacia de una combinación de capivasertib, palbociclib y fulvestrant como tratamiento de primera línea (42).

Inhibidores mTOR

En el ensayo BOLERO-2, la adición de everolimus a exemestano en mujeres posmenopáusicas con CMM RH+/HER2- que habían progresado a IA, se demostró una mejora en la mediana de SLP con la combinación (10,6 meses frente a 4,1 meses; HR = 0,36; IC 95 %: 0,27-0,47). Sin embargo, hubo una tasa más alta de interrupción de everolimus debido a eventos adversos, 29 % en comparación con 5 % en el brazo de control, lo que llevó a la censura informativa que probablemente influyó en estos resultados (43). Además, una actualización del ensayo no informó mejoría en la SG, con una mediana de 31,0 meses en el grupo de combinación en comparación con 26,6 meses en el grupo que recibió exemestano y placebo (44). Everolimus también se evaluó en combinación con exemestano en comparación con exemestano o capecitabina en el ensayo BOLERO-6. De acuerdo con el estudio BOLERO-2, mostró evidencia de superioridad en la mediana de SLP para everolimus más exemestano frente a exemestano solo, pero no frente a capecitabina sola. Además, los eventos adversos graves fueron más comunes con everolimus exemestano (36 %) en comparación con capecitabina (29 %), lo que nuevamente genera dudas sobre la toxicidad de este enfoque potencial sin quimioterapia. Un estudio de fase III en curso (eVERA) está evaluando actualmente la combinación de SERD orales, giredestrant y everolimus, en comparación con everolimus y exemestano en pacientes que han progresado previamente con un inhibidor de CDK4/6. Sin embargo, dados los datos negativos previos para el agente único giredestrant y las preocupaciones de seguridad con everolimus, es fundamental poder identificar qué pacientes se beneficiarían de estos fármacos.

INHIBIDORES DE PARP

Se realizaron dos estudios aleatorizados de fase III para evaluar la eficacia de los inhibidores de PARP (olaparib y talazoparib) en pacientes con CMM con mutación de *BRCA* de línea germinal en la era anterior a los inhibidores de CDK4/6 (45,46). Aproximadamente la mitad de las pacientes en ambos ensayos tenían enfermedad RH positiva y todos los pacientes habían recibido al menos una línea de quimioterapia previa. Los ensayos excluyeron a las pacientes resistentes al platino, y no se permitió el platino como uno de los regímenes de quimioterapia elegidos por el investigador. En general, ambos ensayos demostraron una mejora en la *objective response rate* (ORR) y la SLP (mediana de mejora de 3 meses) con el inhibidor de PARP, pero no lograron demostrar una mejora en la SG (45,46). Aún se desconoce cómo el tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 modificaría estos efectos del tratamiento. Sin embargo, para pacientes seleccionadas con mutación *BRCA* de línea germinal, los inhibidores de PARP

siguen siendo una alternativa razonable a la quimioterapia más allá de los inhibidores de CDK4/6 en el entorno refractario endocrino.

CONTINUACIÓN DE INHIBIDORES DE CDK4/6 TRAS LA PROGRESIÓN

Los datos prospectivos sobre esta estrategia se derivan del ensayo aleatorizado de fase II MAINTAIN (13), que incluyó a 120 pacientes con CMM HR+. En este estudio, las pacientes que progresaron a un inhibidor de CDK4/6 más TE se aleatorizaron a ribociclib más cambio de TE frente a placebo más cambio de TE. En particular, la mayoría de las pacientes recibieron un IA como TE inicial, el 83 % de las pacientes recibieron palbociclib como inhibidor de CDK4/6 inicial y más de dos tercios habían recibido previamente un inhibidor de CDK4/6 durante más de 12 meses. Un pequeño número de pacientes había recibido quimioterapia para el CMM (alrededor del 10 %). El estudio se basó en la SLP como objetivo primario, que se cumplió con una mejora de aproximadamente 2,5 meses en la SLP en el brazo de ribociclib más TE en comparación con el brazo de placebo (mediana de 5,3 meses frente a 2,7 meses; HR: 0,57; IC 95 %: 0,39-0,95). La ORR con ribociclib fue del 20 % en comparación con el 11 % con TE solo. Los datos sobre SG y seguridad aún no están disponibles (13). En un análisis exploratorio, no hubo beneficio en las pacientes que tenían una mutación *ESR1* al entrar al estudio, con resultados similares en ambos brazos (mediana de SLP de 3 meses). Sin embargo, este análisis está limitado por un pequeño número de pacientes con una mutación *ESR1* ($n = 33$) y un mayor número de pacientes con alteraciones *CCND1* (24 %) y *FGFR1* (9 %) entre la cohorte *ESR1* mutado, lo que podría haber limitado el beneficio de la continuación del inhibidor de CDK4/6 en este subgrupo (13).

El segundo ensayo prospectivo en este escenario cuyos resultados se informaron recientemente es el estudio aleatorizado de fase II PACE. Las pacientes de este estudio fueron aleatorizadas a recibir palbociclib más fulvestrant frente a placebo más fulvestrant y la comparación entre estos dos brazos fue el criterio principal de valoración (47). Un tercer brazo probó la terapia triple con palbociclib, fulvestrant y avelumab. El estudio reclutó a una población de pacientes similar a la del ensayo MAINTAIN, y la mayoría había recibido antes palbociclib como inhibidor de CDK4/6 (> 90 %) con una duración de la exposición de > 12 meses (76 %). Más de la mitad de las pacientes tenían enfermedad visceral (60 %) y solo una minoría había recibido quimioterapia previa para el CMM (16 %). Al contrario de los hallazgos de MAINTAIN, no hubo ningún beneficio de continuar con palbociclib más allá de la progresión en términos de SLP (mediana de SLP de 4,6 meses frente a 4,8 meses; HR: 1,11;

IC 95 %: 0,74-1,66) o SG (mediana de SG de 24,6 meses frente a 27,5 meses; HR: 1,02; IC 95 %: 0,67-1,56). Contrario a los datos de MAINTAIN, hubo una tendencia hacia el beneficio de la SLP en las pacientes que tenían una mutación en *ESR1* con la combinación, pero ningún beneficio en las que tenían *ESR1* nativo. Sin embargo, estos análisis fueron exploratorios.

Dados los resultados contradictorios de dos estudios prospectivos y la naturaleza de fase II de estos ensayos, los beneficios de continuar con el inhibidor de CDK4/6 más allá de la progresión siguen siendo controvertidos. Es posible que valga la pena cambiar a un inhibidor de CDK4/6 diferente, como se probó en el ensayo MAINTAIN, en algunas pacientes en lugar de continuar con el mismo agente, como se hizo en PACE. Existen diferencias biológicas y farmacológicas conocidas entre los inhibidores de CDK4/6 que podrían contribuir a diferentes mecanismos de resistencia y eficacia diferencial en este contexto.

Es probable que los ensayos aleatorios en curso proporcionen más evidencia sobre esta pregunta crítica. El ensayo de fase III postMONARCH evaluará el papel de agregar abemaciclib a fulvestrant en pacientes que han progresado a inhibidores de CDK4/6. El ensayo de fase III EMBER 3 evaluará el tratamiento con SERD, solo o con abemaciclib, en comparación con el TE elegido por el investigador. El estudio PALMIRA analizará la reexposición a palbociclib (similar a PACE), pero en una población que ha documentado previamente un beneficio clínico con palbociclib; este estudio ha completado el reclutamiento y los resultados están pendientes. ELAINE 3 evaluará lasofixina/abemaciclib frente a fulvestrant/abemaciclib en pacientes con progresión previa con ribociclib o palbociclib. También está en curso un estudio de fase I/II que analiza el inhibidor dual de CDK2 y CDK4/6 después de la progresión de los inhibidores de CDK4/6 en múltiples tipos de tumores y aborda un mecanismo de resistencia clave a estos agentes (48).

ANTICUERPOS CONJUGADOS (ADC)

En el cáncer de mama RH+/HER2-, estos fármacos se han investigado en varios ensayos con ADC dirigidos frente a HER2, Trop-2 y HER3, y muestran resultados muy prometedores.

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2 conjugado con el inhibidor de la topoisomerasa I (DXd). Además del CMM HER2+, donde ha demostrado resultados sin precedentes, ha mostrado también una eficacia muy significativa en CMM con baja expresión de HER2 (HER2-*low*) (49). El cáncer de mama HER2-*low* se define como una puntuación inmunohistoquímica de 1+ o 2+, sin amplificación en la hibridación *in situ* (ISH) y representa alrededor del 45-55 % de todos los cánceres de mama (50).

En el ensayo de fase III DESTINY-Breast04 se incluyeron 557 pacientes con CMM HER2-*low* confirmado centralmente (88,7 % RE+) (57,6 % HER2 1+, 42,4 % HER2 2+) aleatorizados 2:1 para recibir trastuzumab deruxtecán o quimioterapia a elección del investigador. Todas las pacientes habían recibido una o dos líneas de quimioterapia previa y el 70 % un inhibidor de CDK 4/6 previo. La mediana de SLP fue de 10,1 meses para las pacientes tratadas con T-DXd frente a 5,4 meses para las que recibieron quimioterapia estándar en la población RH+ (HR: 0,51; IC 95 %: 0,40-0,64) (49).

Es importante destacar que este ensayo también mostró un beneficio de supervivencia global de 6,4 meses a favor de trastuzumab deruxtecán (HR: 0,64; IC 95 %: 0,48-0,86). Uno de los efectos secundarios preocupantes es la enfermedad pulmonar intersticial que se produjo en el 12,1 % de las pacientes tratadas en este ensayo, siendo tres de ellos (0,8 %) mortales. En consecuencia, se requiere una atención particular de esta toxicidad.

Un segundo ensayo de fase III (Destiny-Breast06) está evaluando actualmente la eficacia de trastuzumab deruxtecán frente a la quimioterapia de elección del investigador en CMM RH+/HER2-*low* resistentes a tratamiento hormonal que no hayan recibido quimioterapia previamente (51).

El antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2) se expresa en gran medida en todos los subtipos de cáncer de mama y se asocia con crecimiento tumoral y un peor pronóstico (52). Sacituzumab govitecán es un ADC anti-Trop-2 con SN-38 (metabolito activo del inhibidor de la topoisomerasa I). El fármaco ha demostrado una gran actividad en pacientes con cáncer de mama triple negativo muy pretratadas.

Un ensayo *basket* de fase I/II, que incluyó a 54 pacientes con CMM RH+ que progresaron con TE previa y al menos dos quimioterapias previas (media de cinco líneas), demostró una respuesta parcial en el 31,5 % de las pacientes y una mediana de SLP de 5,5 meses (53). Los resultados del ensayo de fase III (Tropics-2, IMMU 132-09) que reclutó al mismo tipo de pacientes muy pretratadas (al menos dos líneas previas de quimioterapia), que fueron aleatorizadas a recibir sacituzumab govitecán *versus* quimioterapia a elección del investigador se han publicado recientemente (54). El tratamiento con sacituzumab govitecán se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 34 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte (mediana de SLP de 5,5 meses frente a 4,0 meses con quimioterapia; HR: 0,66; IC 95 %: 0,53-0,83). A pesar de los escasos 1,5 meses de beneficio absoluto a favor de sacituzumab govitecán en SLP, el estudio ha demostrado un beneficio en SG a favor de sacituzumab govitecán (mediana 14,4 meses frente a 11,2 meses; HR: 0,79).

Un segundo ADC dirigido frente a Trop-2 (datopotamab deruxtecán, Dato-DXd) mostró actividad clínica en TNBC y un ensayo de fase III actualmente en curso investiga su eficacia en CMM ER+/HER2- que han sido tratados con una o dos líneas previas de quimioterapia (NCT05104866, Tropion-Beast01).

Patritumab deruxtecán (HER3-DXd, U3-1402) es un nuevo ADC dirigido contra HER3 (expresado en el 30-50 % de los cánceres de mama), compuesto por un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano (patritumab). Dos cohortes de expansión de dosis de un ensayo de fase I reclutaron pacientes con CMM RH+/HER2- con alta expresión de HER3 (definido como > 75 % de expresión) y HER3 bajo (definido como expresión entre 25-75 %) según lo determinado por IHC en muestras de archivo o pre-tratamiento (55). La cohorte ER+/HER2- incluyó a 113 pacientes que habían recibido una mediana de seis líneas (2-13) de tratamiento previo. La actividad fue alentadora y clínicamente significativa: tasa de respuesta de alrededor del 30 % y una mediana de SLP de 7,4 meses. Un hallazgo importante de este ensayo es que la expresión IHC de HER3 cambia con el tiempo, entre las biopsias de archivo y las previas al tratamiento, pero esto no parece influir en la actividad clínica. Un ensayo académico de ventana de oportunidad (ensayo TOTHER-3) evalúa el impacto del estado de expresión del ARNm de HER3 en la actividad de patritumab-deruxtecán (56). Por lo tanto, aún no se ha determinado cuál es el mejor método y el momento adecuado para evaluar el estado de expresión de HER3.

CONCLUSIONES

Es necesario considerar varios aspectos para seleccionar el tratamiento más adecuado después de la progresión con inhibidor de CDK4/6 de primera línea más TE. Entre estos, los factores clave están representados por la duración previa de la exposición a los inhibidores de CDK4/6, la preferencia del paciente, las comorbilidades, el estado de mutación de *ESR1*, *PIK3CA* y *BRCA1/2* de la línea germinal. Para el uso de terapias endocrinas en segunda línea de tratamiento, la mayor parte del beneficio parece derivarse de pacientes que son sensibles al sistema endocrino, con una exposición prolongada a inhibidores de CDK4/6 previos (al menos 12 meses).

BIBLIOGRAFÍA

1. Breast Cancer: Statistics [Internet]. Cancer Net. 2012. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics> [Accessed: 22 January 2023].
2. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor

- receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: Updated overall survival. *Ann Oncol* 2021;32(8):1015-24. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353
3. Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the united states according to estrogen receptor status and age at diagnosis. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1683-90. DOI: 10.1200/JCO2006.09.2106
4. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
5. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
6. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
7. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):638-46. DOI: 10.1200/JCO2017.75.6155
8. 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;25;381(38):307-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
9. 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;1;29(7):1541-47. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
10. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;6;382(6):514-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149
11. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(28):3246-56. DOI: 10.1200/JCO22.00338
12. Lindeman GJ, Fernando TM, Bowen R, Jerzak KJ, Song X, Decker T, et al. VERONICA: Randomized phase II study of fulvestrant and venetoclax in ER-positive metastatic breast cancer post-CDK4/6 inhibitors-efficacy, safety, and biomarker results. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2022;28(15):3256-67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3811
13. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Trivedi MS, Novik Y, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol* 2022;40:LBA1004.
14. Cogliati V, Capici S, Pepe FF, di Mauro P, Riva F, Cicchiello F, et al. How to treat HR+/HER2- metastatic breast cancer patients after CDK4/6 inhibitors: an unfinished story. *Life* 2022;12(3):378. DOI: 10.3390/life12030378
15. McCartney A, Migliaccio I, Bonechi M, Biagioni C, Romagnoli D, De Luca F, et al. Mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors: potential implications and biomarkers for clinical practice. *Front Oncol* 2019;9:666. DOI: 10.3389/fonc.2019.00666
16. 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* 2016;388(10063):2997-3005. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3

17. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1664-70. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5822
18. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final overall survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*.2014;106(1):djt337. DOI: 10.1093/jnci/djt337
19. García-Fructuoso I, Gómez-Bravo R, Schettini F. Integrating new oral selective oestrogen receptor degraders in the breast cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2022;34:635. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000892
20. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, García-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2961-8. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3061
21. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): A multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1296-308.
22. SABCS 2022 [Internet]. Available from: <https://www.eventscribe.net/2022/SABCS/fsPopup.asp?PresentationID=1156609&query=SERENA&Mode=presInfo> [Acceso: marzo 2023].
23. AstraZeneca. A phase III, double-blind, randomised study to assess switching to azd9833 (a next generation, oral SERD) + CDK4/6 inhibitor (palbociclib or abemaciclib) vs continuing aromatase inhibitor (letrozole or anastrozole)+ CDK4/6 inhibitor in HR+/HER2-MBC patients with detectable ESR1 mutation without disease progression during 1L. Treatment with aromatase inhibitor+ CDK4/6 inhibitor- A ctDNA guided early Switch Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964934); Report No: NCT04964934. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04964934>
24. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T, et al. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(11):1367-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00555-1
25. Jhaveri KL, Lim E, Hamilton EP, Saura C, Meniawy T, Jeselsohn R, et al. A first-in-human phase 1a/b trial of LY3484356, an oral selective estrogen receptor (ER) degrader (SERD) in ER+ advanced breast cancer (aBC) and endometrial endometrioid cancer (EEC): Results from the EMBER study. *J Clin Oncol* 2021;39(15):1050. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1050
26. Eli Lilly and Company. EMBER-3: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Imlunestrant, Investigator's Choice of Endocrine Therapy, and Imlunestrant Plus Abemaciclib in Patients with Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Previously Treated with Endocrine Therapy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975308); Report No: NCT04975308. 2023. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975308> [Accessed: 26 January 2023].
27. Xie H, Liu J, Alem Glison DM, Fleming JB. The clinical advances of proteolysis targeting chimeras in oncology. *Explor Target Anti-Tumor Ther* 2021;2(6):511-21. DOI: 10.37349/etat.2021.00061
28. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming Endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2020;13:37(4):496-513. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.009
29. ARV-471 Monotherapy Demonstrates Clinical Benefit in ER+/HER2-Advanced Breast Cancer [Internet]. Onclive. Available from: <https://www.onclive.com/view/arv-471-monotherapy-demonstrates-clinical-benefit-in-er-her2-advanced-breast-cancer> [Acceso: enero 2023].
30. Pfizer. A Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of ARV-471 (PF-07850327) vs fulvestrant in participants with estrogen receptor-positive, Her2-negative advanced breast cancer whose disease progressed after prior endocrine based treatment for advanced disease (VERITAC-2) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05654623); Report No: NCT05654623. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05654623> [Acceso: enero 2023].
31. Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2004;3(8):772-5. DOI: 10.4161/cbt.38994
32. Miron A, Varadi M, Carrasco D, Li H, Luongo L, Kim HJ, et al. PIK3CA mutations in in situ and invasive breast carcinomas. *Cancer Res* 2010;70(14):5674-8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2660
33. Kodahl AR, Ehmsen S, Pallisgaard N, Jylling AMB, Jensen JD, Laenholm AV, et al. Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Mol Oncol* 2018;12(6):925-35. DOI: 10.1002/1878-0261.12305
34. Dumbava EE, Call SG, Huang HJ, Stuckett AL, Madwani K, Adat A, et al. PIK3CA mutations in plasma circulating tumor DNA predict survival and treatment outcomes in patients with advanced cancers. *ESMO Open* 2021;6:100230. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100230
35. Criscitiello C, Viale G, Curigliano G, Goldhirsch A. Profile of buparlisib and its potential in the treatment of breast cancer: Evidence to date. *Breast Cancer* 2018;10:23-9. DOI: 10.2147/BCTT.S134641
36. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative advanced breast cancer: Final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 2021;32(2):208-17. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011
37. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): One cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol* 2021;22(4):489-98. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6
38. Juric D, Rugo HS, Chia SKL, Lerebours F, Ruiz-Borrego M, Drullinsky P, et al. Alpelisib (ALP) + endocrine therapy (ET) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated (mut) advanced breast cancer (ABC): Baseline biomarker analysis and progression-free survival (PFS) by duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy in the BYLieve study. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 15):1040. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1040
39. PI3K & Alpha: Inhibitor Molecule Overview | Loxo Oncology [Internet]. Available from: <https://www.lillyloxooncologypipeline.com/molecule/pi3k-alpha-inhibitor> [Acceso: febrero 2023].
40. Relay Therapeutics, Inc. A First-in-Human Study of Mutant-Selective PI3K α Inhibitor, RLY-2608, as a Single Agent in Advanced Solid Tumor Patients and in Combination with Fulvestrant in Patients with Advanced Breast Cancer [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05216432); Report No: NCT05216432. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05216432> [Acceso: febrero 2023].
41. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): Overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(7):851-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00284-4
42. AstraZeneca. A Phase Ib/III randomised study of capivasertib plus palbociclib and fulvestrant versus placebo plus palbociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced, unresectable or metastatic breast cancer [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663); Report No: NCT04862663. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04862663> [Acceso: febrero 2023].
43. Templeton AJ, Ace O, Amir E, Vera-Badillo F, Ocana A, Pond GR, et al. Influence of censoring on conclusions of trials for women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(6):721-4. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.12.016
44. 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu456
45. Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2019;130(4):558-66. DOI: 10.1093/annonc/mdz012
 46. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee K-H, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: Final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020;31(11):1526-35. DOI: 10.1016/j.jannonc.2020.08.2098
 47. Continuing CDK4/6 Inhibitor beyond Progression No Help in Metastatic Breast Cancer [Internet]. 2022. Available from: <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/sabcs/102159> [Acceso: enero 2023].
 48. Pfizer. PHASE 1/2A dose escalation and expansion study evaluating safety, tolerability, pharmacokinetic, pharmacodynamics and anti-tumor activity of PF-06873600 as a single agent and in combination with endocrine therapy [internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519178); Report No: NCT03519178. 2022. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519178> [Acceso: enero 2023].
 49. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
 50. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol* 2020;10;38(17):1951-62. DOI: 10.1200/JCO.1902488
 51. AstraZeneca. A Phase 3, randomized, multi-center, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus investigator's choice chemotherapy in HER2-Low, hormone receptor positive breast cancer patients whose disease has progressed on endocrine therapy in the metastatic setting (DESTINY-Breast06) [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425) 2022 Jul. Report No: NCT04494425. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425> [Acceso: enero 2023].
 52. Vidula N, Yau C, Rugo HS. Trop2 gene expression (Trop2e) in primary breast cancer (BC): Correlations with clinical and tumor characteristics. *JCO* 2017;10;35(Suppl 15):1075-1075. DOI: 10.1200/JCO2017.35.15_suppl.1075
 53. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, Tolane SM, Juric D, O'Shaughnessy J, et al. Sacituzumab govitecan in previously treated hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer: final results from a phase I/II, single-arm, basket trial. *Ann Oncol* 2020;31(12):1709-18. DOI: 10.1016/j.jannonc.2020.09.004
 54. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Primary results from TROPICS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *JCO* 2022;40(Suppl 17):LBA1001-LBA1001. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1001
 55. Krop IE, Masuda N, Mukohara T, Takahashi S, Nakayama T, Inoue K, et al. Results from the phase 1/2 study of patritumab deruxtecan, a HER3-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients with HER3-expressing metastatic breast cancer (MBC). *JCO* 2022;40(Suppl 16):1002-1002. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1002
 56. SOLTI Breast Cancer Research Group. A Window-of-opportunity Study of U3-1402, a HER3- targeting Antibody-drug Conjugate in Operable Breast Cancer According to ERBB3 Expression [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610528) 2021 Jan [cited April 14, 2021]. Report No: NCT04610528. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610528> [Acceso: enero 2023].

Posibilidades terapéuticas para el cáncer de mama avanzado HER2-low

Alfonso López de Sá Lorenzo

Unidad de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

El cáncer de mama es una enfermedad biológicamente heterogénea y con diversas manifestaciones clínicas. Para su mejor comprensión y manejo, en la práctica clínica habitual se reconocen tres categorías fundamentales de cáncer de mama: luminal, HER2 positivo y triple negativo, en función de la expresión o no de receptores hormonales y de HER2.

En torno al 15 % de los cánceres de mama son HER2 positivos, es decir, presentan amplificación del gen *ERBB2*. Esta característica les dota de un comportamiento más agresivo y de un peor pronóstico en ausencia de un tratamiento específico. Las terapias dirigidas contra HER2 han cambiado la historia natural de esta enfermedad.

En los últimos años ha cobrado interés el estudio de una entidad caracterizada por algún grado de expresión de HER2 sin amplificación génica: es la categoría llamada HER2-low, definida actualmente por una inmunohistoquímica para HER2 de 1+ o 2+ con hibridación *in situ* negativa. Los tumores HER2-low se benefician de tratamiento dirigido a *HER2* con el nuevo anticuerpo conjugado a fármaco, trastuzumab-deruxtecán, lo que cambia el paradigma del abordaje terapéutico de los tumores de mama en función del estatus de HER2.

Palabras clave:

Cáncer de mama. HER2-low. Trastuzumab-deruxtecán. Anticuerpo conjugado a fármaco.

Abstract

Breast cancer is a heterogenous disease with different clinical manifestations. In order to achieve a better comprehension and optimize its management, three clinical subtypes of breast cancer are commonly recognized: luminal-like, HER2-positive and triple negative, depending on whether they express hormone receptor and HER2 protein or not.

Approximately 15 % of all breast cancers are HER2-positive, that is, they have *ERBB2* amplification that confers HER2 overexpression. These tumors have a more aggressive behavior with poor prognosis if not properly treated. Anti-HER2 therapies have dramatically changed the outcomes of this disease.

In the last few years years, the study of an entity characterized by some degree of HER2 expression without gene amplification has gained interest: HER2-low category, currently defined by immunohistochemistry for HER2 of 1+ or 2+ with negative *in situ* hybridization. HER2-low tumors benefit from HER2-targeted therapy with the new antibody-drug conjugate, trastuzumab-deruxtecán, changing the paradigm of the therapeutic approach to breast tumors based on HER2 status.

Keywords:

Breast cancer. HER2-low. Trastuzumab-deruxtecán. Antibody-drug conjugate.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

López de Sá Lorenzo A. Posibilidades terapéuticas para el cáncer de mama avanzado HER2-low. Rev Cáncer 2023;37(1):47-55

DOI: 10.20960/revcancer.00019

Correspondencia:

Alfonso López de Sá Lorenzo. Unidad de Mama. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. C/ Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid e-mail: alfonsolopezdesa@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuentemente diagnosticada en España, además de la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, según la Sociedad Española de Oncología Médica (1).

Sin embargo, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y presenta distintos patrones de expresión génica que le confieren rasgos diferenciales en cuanto a su comportamiento biológico. En este sentido, en el año 2002 Charles Perou y su equipo definieron cinco subtipos fundamentales de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 enriquecido, basal *like* y normal *like*. Cada uno de estos subtipos, como se ha mencionado, se caracteriza por la expresión particular de distintos genes, fundamentalmente ligados al receptor de estrógenos, la proliferación celular o la proteína transmembrana HER2 (2).

En la práctica clínica disponemos de subrogados inmunohistoquímicos de fácil determinación asistencial. En este sentido, ante el diagnóstico histológico de un carcinoma de mama, se debe estudiar la expresión del receptor de estrógenos, del receptor de progesterona y de la proteína transmembrana HER2. La expresión de estos marcadores tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas (3).

De este modo, la enfermedad con receptores hormonales (RH) positivos y HER2 negativo presentará un curso clínico menos agresivo, por lo que es posible la desescalada del tratamiento quimioterápico tanto en el escenario de enfermedad localizada como en el de la enfermedad avanzada (4,5).

La enfermedad con RH-/HER2-, o triple negativa (CMTN), se da con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, con mutaciones patogénicas en *BRCA*, y presenta un curso clínico más agresivo, con mayores tasas de enfermedad visceral y una esperanza de vida más limitada que los demás subgrupos (6). Para su tratamiento se emplea fundamentalmente quimioterapia citotóxica convencional; si bien, en los últimos años se ha incorporado al arsenal terapéutico la inmunoterapia, los inhibidores de la PARP y anticuerpos conjugados a fármaco de nueva generación (7).

La sobreexpresión de la proteína HER2 secundaria a la amplificación del gen *ERBB2* es un importante biomarcador pronóstico y predictivo en cáncer de mama. Este tipo de tumores, en ausencia de terapia específica, se comportan de manera agresiva, con una rápida progresión, recaídas precoces viscerales y cerebrales, y una esperanza de vida reducida. Sin embargo, el desarrollo de terapias eficaces dirigidas contra esta proteína cambió radicalmente la perspectiva de las pacientes con carcinoma de mama con sobreexpresión de HER2, tanto en el escenario de enfermedad localizada como avanzada (8).

CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

Según las guías más recientes de la American Society of Clinical Oncology y el College of American Pathologists (ASCO/CAP 2018), la determinación de la expresión de HER2 debe basarse en técnicas inmunohistoquímicas (IHO) o de hibridación *in situ* (ISH).

Si mediante el empleo de una técnica IHO validada se observa una tinción para HER2 completa e intensa en más del 10 % de las células tumorales, hablamos de IHO 3+ y se considera que el tumor presenta sobreexpresión de HER2. En caso de que dicha tinción esté presente en más del 10 % de las células tumorales, pero no sea intensa, hablamos de IHO 1+ (tinción leve) o 2+ (tinción moderada). En los tumores con IHO 2+ deberá realizarse una técnica IHS para definir la positividad o negatividad de HER2, con arreglo a lo mostrado en las figuras 1 y 2 (9).

Estos tumores se benefician de terapias dirigidas contra HER2, bien en forma de anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina cinasa o anticuerpos conjugados a fármacos. Estos medicamentos, bien en monoterapia o en combinación con quimioterapia se han convertido en el pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad HER2+, con un impacto positivo en el escenario (neo)adyuvante y en el metastásico, de manera que el bloqueo anti-HER2 forma parte de la terapia en todas las sucesivas líneas de la enfermedad (10).

Sin embargo, aunque se han realizado diversos estudios de terapia anti-HER2 en tumores con IHO 1+ o 2+, hasta fechas recientes todos habían resultado negativos, como se desarrollará más adelante. Es decir, la terapia anti-HER2 no reportaba beneficio oncológico en pacientes sin una clara sobreexpresión de HER2. Por este motivo, estos tumores se han manejado tradicionalmente en función de la expresión o no de receptores hormonales, como se ha referido previamente.

DEFINICIÓN DE CÁNCER DE MAMA HER2-LOW. ¿SUBTIPO INDEPENDIENTE?

Aquellos tumores IHO 1+ o IHO 2+/ISH-negativo se consideran HER2 negativos, es decir, sin amplificación del gen *ERBB2* o sobreexpresión de la proteína HER2. No obstante, esta leve-moderada tinción de membrana, si bien no amerita para considerar al tumor HER2 positivo, demuestra cierto grado de expresión de la proteína estudiada. Es este grupo de tumores de mama el considerado cáncer de mama HER2-low (CM HER2-low) (11) (Fig. 3).

El CM HER2-low constituye aproximadamente el 45-55 % del total de los carcinomas de mama, si bien estas estimaciones se basan en estudios heterogéneos que emplearon distintos criterios para la definición de dicha entidad.

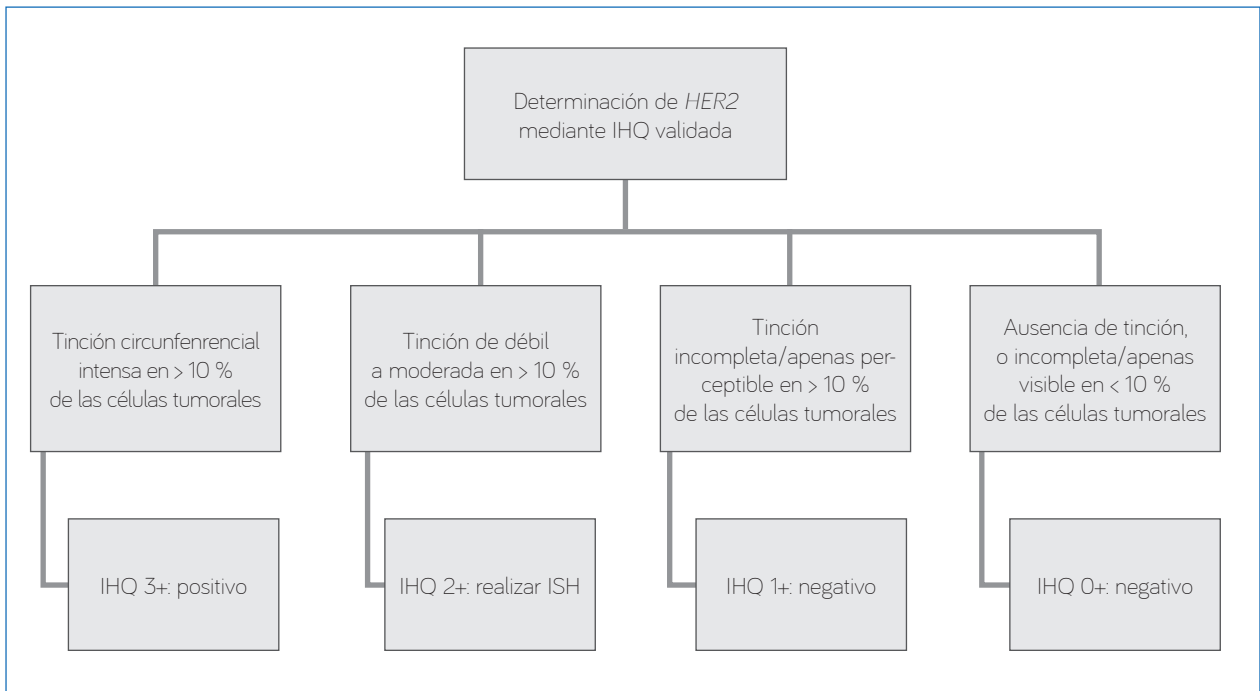


Fig. 1. Diagnóstico del cáncer de mama HER2 positivo por IHQ de acuerdo con las guías ASCO/CAP 2018.

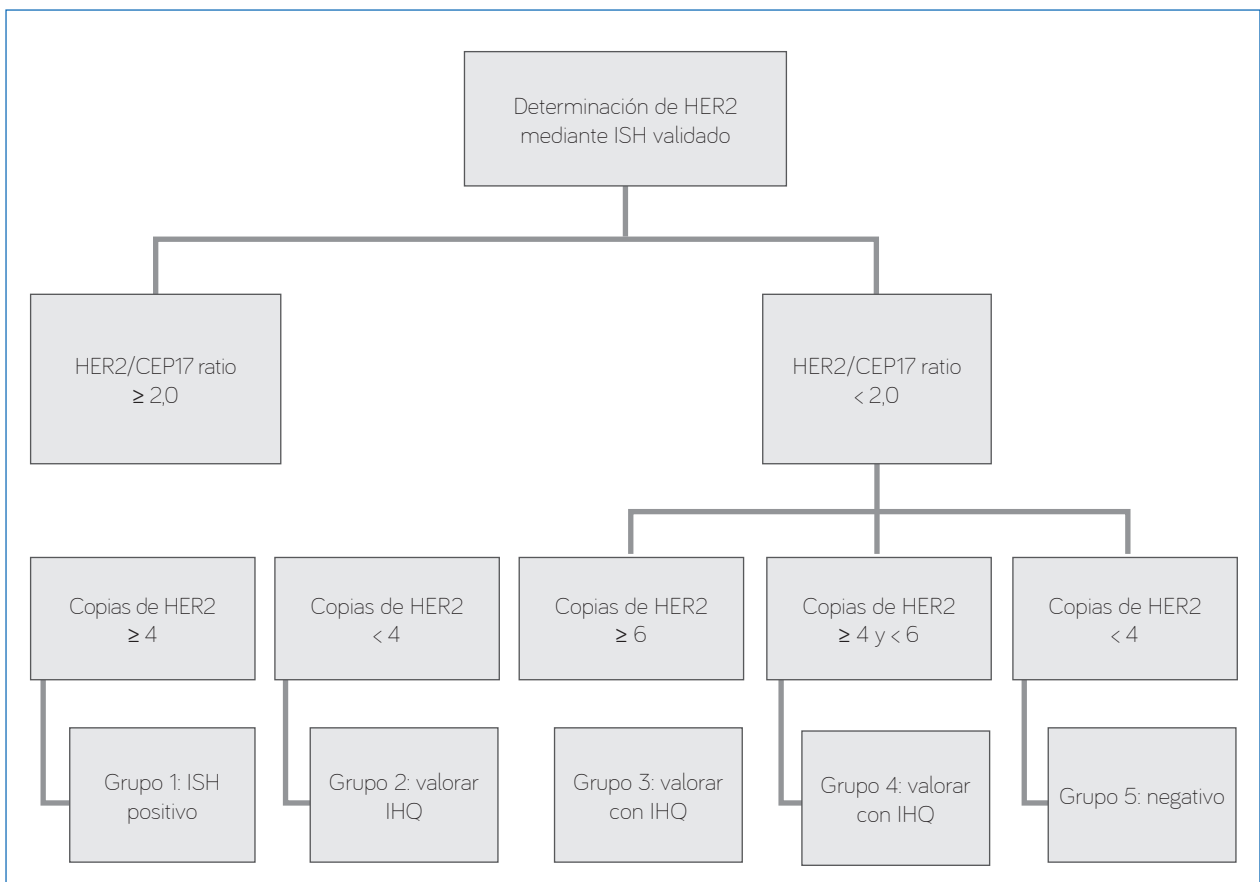


Fig. 2. Diagnóstico del cáncer de mama HER2 positivo por ISH de acuerdo con las guías ASCO/CAP 2018.

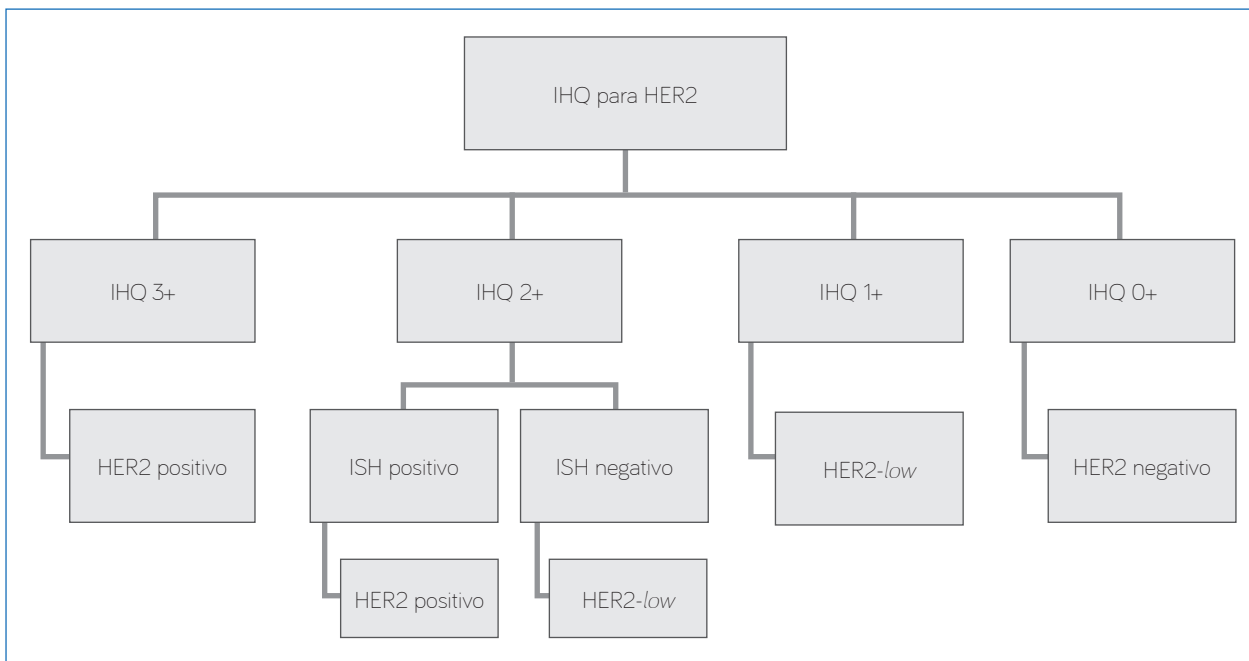


Fig. 3. Propuesta de diagnóstico del cáncer de mama HER2-low (11).

Es más frecuente en el cáncer de mama RH+ (43,5-67,6 %) que en el CMTN (15,7-53,6 %) (12,13).

HER2-low y subtipos intrínsecos

El estudio del CM HER2-low está en plena ebullición dados los recientes avances en su tratamiento, que se expondrán con mayor detalle más adelante en este artículo. En la actualidad, sobre la base del conocimiento disponible sobre estos tumores, sabemos que presentan una importante heterogeneidad biológica, en relación con el subtipo intrínseco en el que se encuadran. La mayoría de los estudios disponibles muestran que la mayor parte de los tumores HER2-low son luminales y el subtipo luminal A es el más frecuente, con entre el 29,3 y el 65,5 % de los casos, según las series; le sigue el luminal B con entre el 22,8 y el 50,5 % de los casos. El subtipo basal *like*, que se corresponde fundamentalmente con el CMTN, presenta un 4,6-7,7 % de tumores HER2-low. Por último, el subtipo molecular HER2-enriquecido solo aparece en el 1,1-4,1 % de estos tumores. Por tanto, lo habitual es que el CM HER2-low se dé en tumores con RH+ y bajo índice de proliferación Ki67, con menor tasa de respuesta a la quimioterapia. De hecho, las tasas de respuesta completa patológica a la quimioterapia neoadyuvante en estos tumores oscilan entre apenas un 9,8 y un 36,3 % (14-16).

Sabemos que el cáncer de mama HER2+ constituye un subtipo de cáncer de mama claramente diferenciado en cuanto a su comportamiento biológico, tanto en lo referente a su presentación clínica, pronóstico o respuesta al tra-

tamiento sistémico. Sin embargo, resulta dudoso que los tumores HER2-low constituyan un subtipo intrínsecamente diferenciado de cáncer de mama, y que la existencia de cierta expresión de HER2 (HER2 1+ o 2+/ISH-negativo) confiera a estos tumores un pronóstico distinto a los tumores con mínima expresión, con una puntuación IHQ de 0+. Por ejemplo, un estudio con más de 5000 pacientes mostró que las diferencias pronósticas encontradas entre los tumores HER2-low y los HER2-0 se relacionaron con la distinta frecuencia de expresión de receptores hormonales; una vez ajustado el análisis según dicha expresión, no existían diferencias pronósticas entre ambos grupos (17). Sin embargo, otro estudio realizado con más de 2000 pacientes procedentes de cuatro estudios prospectivos de quimioterapia neoadyuvante concluyó que los tumores HER2-low sí constituyen un subtipo clínicamente diferenciado de los tumores HER2-0. Los autores observaron una menor tasa de respuesta completa patológica en los tumores HER2-low en el grupo de RH+, aunque no en el grupo de RH-. Las pacientes con tumores HER2-low tuvieron un pronóstico más favorable que las pacientes con tumores HER2-0, fundamentalmente en pacientes con CMTN, pues estas diferencias en términos de supervivencia no se objetivaron en pacientes con tumores RH+ (18).

En el sentido de los dos grandes estudios anteriores, algunos trabajos adicionales han apoyado la idea de que los tumores HER2-low presentan un pronóstico más favorable que los tumores HER2-0, mientras que otros tantos han concluido lo contrario (19-22).

Por tanto, actualmente resulta difícil extraer conclusiones definitivas acerca de las diferencias pronósticas entre estas categorías. Cabe destacar la presencia de múltiples factores adicionales presentes en las poblaciones de los diferentes estudios, como la expresión de receptores hormonales, el estadio o el tratamiento recibido. Además, dado que los análisis se realizan de manera retrospectiva sobre estudios de diversos diseños, objetivos o seguimientos, los resultados deben tomarse con cautela.

HER2-low: un biomarcador dinámico

Asimismo, existen datos que muestran que el estatus de HER2-low no permanece estático en el tiempo de evolución de la enfermedad.

Por ejemplo, Tarantino y cols. estudiaron las muestras de 232 pacientes con cáncer de mama HER2-. Clasificaron a las pacientes con arreglo a la expresión de HER2 en la pieza histológica al diagnóstico según fueran HER2-low o HER2-0. A continuación, analizaron las muestras a la recaída de la enfermedad y evaluaron nuevamente el estatus de este biomarcador. Posteriormente, se realizaron análisis del devenir oncológico de las pacientes en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

Los autores observaron una importante discordancia en el estatus HER2-low entre el tumor primario y la enfermedad metastásica: el 44 % de los tumores primarios con HER2-0 se convirtieron en tumores con algún grado de expresión de HER2, y el 22 % de los tumores HER2-low al diagnóstico se volvieron HER-0 a la recaída. Estos resultados fueron similares en población RH+ y RH-. Los resultados de supervivencia fueron similares en pacientes con tumores HER2-low y HER2-0 (23).

Existe también evidencia de que la exposición a la quimioterapia neoadyuvante provoca un cambio en la expresión de HER2 en el tejido tumoral. Por ejemplo, en un reciente trabajo de Miglietta y cols. se comparó el estatus de HER2 en tumores clasificados como HER2-negativos en 446 pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante. Estos tumores se subclasificaron en HER2-low y HER2-0. Tras el tratamiento, se observó una tasa de discordancia del 26,4 % en la expresión inmunohistoquímica, fundamentalmente a expensas de HER2. Específicamente, se observó que en el 14,8 % de los tumores eran HER2-low que pasaron a ser HER2-0 tras el tratamiento, frente a un 8,9 % de tumores que realizaron el trayecto de conversión en sentido contrario (24).

Estos datos muestran nuevamente inestabilidad en el estatus de expresión de HER2, en este caso en relación con la exposición a terapia antineoplásica.

Características moleculares del cáncer de mama HER2-low

HER2 es una proteína transmembrana que se expresa en mayor o menor medida en todas las células mamarias, sanas o neoplásicas, de manera continua. En concreto, una célula epitelial normal del tejido mamario expresará unas 20 000 copias de HER2, frente a las 2 300 000 de una célula tumoral IHC 3+ (25). En ese sentido, las categorías IHC de HER2 constituyen un constructo semicuantitativo para agrupar un espectro continuo de expresión de HER2 en la célula tumoral.

Como puede observarse, existe una gran diferencia de expresión de HER2 entre las células sanas y aquellas con amplificación del gen *ERBB2*, que son las que presentan una auténtica sobreexpresión proteica. El porqué de este espectro de expresión en ausencia de la alteración genómica causante de un aumento marcado de la expresión es motivo de estudio en la actualidad (26).

Uno de los factores que se especula que puede explicar el fenómeno es la activación de la expresión de HER2 mediada por la ruta de señalización ligada al receptor de estrógenos. Esto puede explicar también los cambios de expresión mediados por la exposición a la terapia endocrina (9,27,28). Además, la quimioterapia y la radioterapia parecen activar la vía de NF-κB, ligada también a la expresión de HER2. El CM HER2-low presenta un mayor grado de expresión de ARNm ligado al gen *ERBB2*, así como mayor prevalencia de mutaciones en *PIK3CA* y de amplificaciones de *FGFR1*. Sin embargo, se observa menor prevalencia de mutaciones en *TP53*, si bien estas siguen siendo frecuentes (29).

Las relaciones moleculares entre las rutas intracelulares ligadas al receptor estrogénico y a HER2 pueden explicar también parcialmente la aparición de resistencias al tratamiento observadas en los tumores luminales y HER2. Estos hallazgos serían coherentes con el hecho de que los tumores HER2-low son fundamentalmente RH+ y que esta entidad es más frecuente en tumores RH+ (12).

Los datos previamente expuestos referentes a los cambios dinámicos de la expresión de HER2 en distintos estadios de la enfermedad y tras la exposición a diversos tratamientos apoyan la idea de que los cambios moleculares inducidos por las terapias conllevan un cambio en la expresión de HER2.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA HER2-LOW: ANATOMÍA PATOLÓGICA Y NUEVAS TÉCNICAS MOLECULARES

Como se ha comentado previamente, las terapias dirigidas contra HER2 no han demostrado hasta fechas recientes eficacia en cáncer de mama más allá de los tumores con amplificación y sobreexpresión de HER2. Por este motivo,

las guías clínicas ASCO/CAP y los esfuerzos diagnósticos en la práctica diaria se han centrado en reconocer adecuadamente a estas pacientes para poder ofrecerles una terapia dirigida eficaz. Sin embargo, en el recientemente publicado ensayo clínico DESTINY-Breast04, que se analizará en detalle más adelante, las pacientes obtenían un beneficio similar del tratamiento con trastuzumab-deruxtecán (T-DXd), independientemente de la IHQ 1+ o 2+ para HER2, de manera que las pacientes IHQ 1+ presentaron una SLP de 10,3 meses frente a los 10,1 meses de las pacientes IHQ 2+/ISH-negativo (30).

Es más, disponemos de evidencia de que incluso el nivel de expresión de HER2 presente en pacientes con IHQ 0+ puede ser suficiente para presentar respuesta al tratamiento con T-DXd: en el estudio DAISY las pacientes tratadas con T-DXd presentaron una tasa de respuesta similar en pacientes IHQ 0+ y en HER2-*low* (31).

Hay estudios en marcha en el campo de la terapia anti-HER2 que incluyen pacientes con HER2-*low* y *ultralow*, tradicionalmente consideradas HER2 negativo con IHQ 0+, como el DESTINY-Breast06 (NCT04494425), que incluye pacientes diagnosticadas de un carcinoma de mama metastásico RH+/HER2 negativo en progresión a terapia hormonal previa.

Inmunohistoquímica e hibridación *in situ*

En el estudio DESTINY-Breast04, que recientemente ha evaluado la eficacia de T-DXd en pacientes con CM HER2-*low*, las definiciones relativas a la positividad de HER2 se basaron en las guías ASCO/CAP más recientes. El método IHQ validado para la determinación correspondiente fue el VENTANA anti-HER2/*neu* (4B5) IVO Assay system. No obstante, esta técnica IHQ es semicuantitativa y está preparada para diferenciar claramente los tumores HER2 positivos (más de dos millones de proteínas HER2 por cada célula) de los HER2 negativos (entre 20 000 y 500 000 proteínas por célula). Sin embargo, el espectro de expresión de HER2, como se puede ver, resulta amplio y no adecuadamente discriminado por esta técnica, de manera que el límite preciso de eficacia de los medicamentos probados en población HER2-*low* puede ser difícil de establecer.

Por otro lado, la interpretación de la positividad mediante técnicas IHQ presenta una importante variabilidad tanto intraobservador como interobservador, fundamentalmente en tumores HER2-*low* (32).

Nuevas técnicas de diagnóstico de expresión de HER2

Debido a lo expuesto previamente, resulta una necesidad de primera magnitud el desarrollo de métodos más preci-

sos y reproducibles de estimación de la expresión de HER2 en tejido tumoral. En este sentido, existen propuestas de emplear niveles de RNAm de HER2 o espectrometría de masas para ayudar a una determinación más precisa, o el uso de inteligencia artificial para mejorar la reproducibilidad de las lecturas de las tinciones inmunohistoquímicas (33-36).

SITUACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA HER2-LOW

Como se ha venido explicando a lo largo del artículo, las terapias anti-HER2 que se han demostrado eficaces en el manejo de las pacientes con CM HER2 positivo han tenido resultados negativos en las pacientes con CM HER2-*low*. La irrupción del anticuerpo conjugado a fármaco T-DXd que ha demostrado eficacia en el tratamiento de este grupo de pacientes ha cambiado su perspectiva terapéutica.

Eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-HER2 en CM HER2-*low*

La evidencia relativa al uso de trastuzumab en pacientes con CM HER2-*low* ha sido desfavorable, pues en importantes estudios de fase III no ha podido demostrarse su actividad y beneficio en estas pacientes.

El ensayo clínico NSABP B47/NRG fue un ensayo clínico de fase III aleatorizado en el que pacientes con CM HER2-*low* de alto riesgo sometidas a un tratamiento quirúrgico con intención curativa se aleatorizaron a recibir quimioterapia adyuvante (docetaxel con ciclofosfamida o doxorubicina con ciclofosfamida seguidos de paclitaxel semanal) con o sin trastuzumab adyuvante durante un año. El objetivo primario fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (37). Previo al diseño de este estudio, se disponía de evidencia retrospectiva que hacía presagiar un desenlace más favorable del que finalmente se obtuvo. El análisis retrospectivo de los estudios NSABP B-31 y NCCTG 9831, que evaluaban el uso de trastuzumab adyuvante, parecía indicar que las pacientes cuyos tumores eran incorrectamente catalogados como HER2 positivos localmente, pero finalmente considerados HER2-*low* en la revisión centralizada, se beneficiaban también de la terapia con trastuzumab (38,39). Sin embargo, los resultados del NSABP B47/NRG fueron negativos: con un seguimiento mediano de 46 meses se publicaron los resultados del objetivo primario del estudio, que mostró unos resultados prácticamente idénticos en términos de supervivencia libre de enfermedad invasiva en el grupo experimental y en el grupo control (89,8 % para la combinación frente al 89,2 % de la quimioterapia sola). Los resultados fueron coherentemente similares, independientemente del estatus del receptor estrogénico, la afectación ganglionar o la positividad IHQ 1+ o 2+/ISH-negativo.

En cuanto a pertuzumab, disponemos de un ensayo clínico de fase II en el que 79 pacientes con carcinoma de mama metastásico HER2 negativo recibieron pertuzumab en monoterapia; este medicamento mostró escasa actividad independientemente del grado de expresión de HER2 (40).

Eficacia de trastuzumab-emtansina (T-DM1) en CM HER2-low

T-DM1 es un anticuerpo conjugado a un fármaco eficaz en cáncer de mama HER2 positivo. En concreto, este medicamento está formado por un anticuerpo contra HER2, trastuzumab, y un quimioterápico antimicrotúbulo, emtansina. Ambos componentes están unidos por un enlace sintético. T-DM1 ha mostrado ser un agente útil en el escenario localizado y metastásico en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. En concreto, tiene indicación en adyuvancia en caso de enfermedad residual tras exposición a terapia anti-HER2 en neoadyuvancia, y hasta hace escasos meses era el fármaco de elección en segunda línea de la enfermedad metastásica tras una primera línea basada en taxano y trastuzumab (41-43).

Su uso en pacientes con CM HER2-low se valoró en dos ensayos clínicos de fase II en enfermedad HER2 positiva. En sendos análisis exploratorios, T-DM1 mostró una muy limitada tasa de respuestas y SLP en pacientes catalogadas como HER2 negativas (44,45).

Eficacia de trastuzumab-deruxtecán en CM HER2-low

Trastuzumab-deruxtecán es un anticuerpo conjugado a un fármaco. En concreto, este medicamento está compuesto por la unión de trastuzumab a un agente antitopoisomerasa I muy potente, el deruxtecán. Deruxtecán es un derivado del exatecán, un análogo de irinotecán, quimioterápico derivado de la camptotecina de uso común en tumores digestivos fundamentalmente. Deruxtecán presenta una capacidad de inhibición de la topoisomerasa I mayor que irinotecán o govitecán, lo cual en sí mismo lo convertía en un agente de interés para el desarrollo como terapia anti-neoplásica (46).

El enlace del anticuerpo trastuzumab a deruxtecán resulta interesante en sí mismo desde el punto de vista farmacológico y clínico. La unión del anticuerpo a la carga citotóxica se realiza mediante un enlace escindible a un residuo de cisteína de trastuzumab con dos ventajas fundamentales. Por un lado, permite una alta ratio de carga:anticuerpo, en concreto de 8:1, sensiblemente superior a la de T-DM1, de 3,5:1. Además, el enlace resulta escindible de manera selectiva por los lisosomas intracelulares una vez interiorizado el anticuerpo, de manera que se evita toxicidad no deseada fuera del tej-

do diana. Finalmente, las características químicas de deruxtecán favorecen su salida del interior celular y presenta actividad citotóxica contra las células circundantes, independientemente de su expresión o no del HER2 que favorece la interiorización del medicamento inicialmente. De este modo, se produce un efecto antineoplásico que va más allá del receptor que se ha tomado como objetivo, lo que se conoce como "efecto *bystander*" y explica la actividad de este fármaco en tumores HER2-low (47,48).

La eficacia y seguridad de T-DXd en población con tumores HER2-low se han puesto a prueba en el estudio DESTINY-Breast04. Se trata de un estudio de fase III aleatorizado en población con CM metastásico HER2-low (49).

Las pacientes del ensayo estaban diagnosticadas de un cáncer de mama irresecable o metastásico HER2-low definido con arreglo a los criterios previamente expuestos en este artículo. Los tumores podían ser RH+ o RH-. Las pacientes habían recibido una o dos líneas de quimioterapia previa, además de la terapia hormonal correspondiente en las pacientes con RH+. La aleatorización fue 2:1 a los brazos de T-DXd y de quimioterapia a elección del investigador, respectivamente, siendo esta quimioterapia paclitaxel, nab-paclitaxel, capecitabina, eribulina o gemcitabina. Las pacientes se estratificaron según el estatus de HER2 (IHK 1+ o IHQ 2+/ISH-negativo), el estatus de los receptores hormonales (positivo o negativo) y las líneas de quimioterapia previa (una o dos).

El objetivo primario de este estudio fue la SLP en la población RH+. Como objetivos secundarios clave se colocaron la SLP en la población global, la SG en la población RH+ y la SG en la población global.

Se aleatorizaron 557 pacientes, el 88,7 % de ellas con RH+. En la cohorte RH+ la SLP fue de 10,1 meses en el grupo experimental frente a 5,4 meses en el grupo control, que es un resultado estadísticamente significativo, con una *hazard ratio* (HR) de 0,51 para progresión o muerte y $p < 0,001$. La SG en esta cohorte fue de 23,9 meses en el brazo experimental frente a 17,5 en el brazo control (HR: 0,64, $p = 0,003$).

En cuanto a la población global, la SLP en los pacientes con T-DXd fue de 9,9 meses frente a los 5,1 meses del grupo control (HR: 0,50, $p < 0,001$). La SG fue de 23,4 meses frente a 16,8, respectivamente (HR: 0,64, $p = 0,001$).

En lo referente a la toxicidad, esta fue similar a la acontecida en otros ensayos clínicos con T-DXd, con un 52,6 % de eventos de grado 3 o más en el grupo experimental frente a 67,4 % en el grupo control. La toxicidad de T-DXd fundamentalmente se da en forma de alteraciones hematológicas (un 33,2 % de neutropenia en cualquier grado), náuseas (73 %) y astenia (47,7 %). Destacar un 37,7 % de incidencia de alopecia. En cuanto a la neumonitis intersticial,

efecto adverso de particular interés en T-DXd, su incidencia fue de un 12,1 % en cualquier grado, con un 0,8 % de eventos de grado 5.

Estos resultados no solo colocan a T-DXd como una opción de gran interés terapéutico en pacientes con CM HER2-*low* metastásico, sino que suponen un logro muy relevante en cáncer de mama, por haber demostrado eficacia en tumores sin sobreexpresión del antígeno empleado como diana terapéutica, gracias al novedoso efecto *bystander* del fármaco empleado para su tratamiento. Es decir, el beneficio obtenido no viene determinado por el bloqueo de la proteína HER2, sino por su uso como puerta de entrada para la liberación selectiva de un potente citotóxico con acción en las células contiguas independientemente de su ausencia de expresión de HER2 (11).

CONCLUSIONES

El desarrollo de un primer fármaco dirigido contra HER2 eficaz en población sin sobreexpresión del mismo supone un hito en el tratamiento de estos tumores, y promete abrir camino para el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas de gran interés para el devenir de las pacientes con este tipo de tumores, sea en el escenario de enfermedad avanzada o potencialmente en el de enfermedad localizada.

No obstante, esta oportunidad clínica también crea nuevas preguntas y necesidades de investigación. Serán probablemente necesarias nuevas técnicas diagnósticas para catalogar adecuadamente un tumor como HER2-*low*, más fiables y reproducibles y que seleccionen con la máxima precisión posible a las pacientes que potencialmente puedan beneficiarse de terapias dirigidas contra HER2 en forma de nuevos conjugados.

BIBLIOGRAFÍA

- Las cifras del cáncer en España 2023. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf [Consultado: 12 de marzo de 2023].
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;17,406(6797):747-52. DOI: 10.1038/35021093
- Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015 ;24(Suppl 2):S26-35. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.008
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;12,379(2):111-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710
- Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol* 2021 Apr;32(4):488-99. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.12.013
- Sakach E, O'Regan R, Meisel J, Li X. Molecular Classification of triple negative breast cancer and the emergence of targeted therapies. *Clin Breast Cancer* 2021;21:509-20. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.09.003
- Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala, M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: A systematic literature review. *Breast Cancer Res* 2019;16,21(1):143. DOI: 10.1186/s13058-019-1210-4
- Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet* 2017;17,389(10087):2415-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5
- Wolff AC, Hammond ME, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med* 2018 Nov;142(11):1364-82. DOI: 10.5858/arpa.2018-0902-SA
- Martínez-Saez O, Prat A. Current and Future Management of HER2-Positive metastatic breast cancer. *JCO Oncol Pract* 2021;17(10):594-604. DOI: 10.1200/OP.2100172
- Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortés J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951-62. DOI: 10.1200/JCO.19.02488
- Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Tinchon C, Petzer A, Balic M, Heibl S, et al. Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): Results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Res* 2021 Dec 14;23(1):112. DOI: 10.1186/s13058-021-01492-x
- Viale G, Niikura N, Tokunaga E, Aleynikova O, Hayashi N, Sohn J, et al. Retrospective study to estimate the prevalence of HER2-low breast cancer (BC) and describe its clinicopathological characteristics. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 16):1087. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1087
- Alves FR, Gil L, Vasconcelos de Matos L, Baleiras A, Vasques C, Neves MT, et al. Impact of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) low status in response to neoadjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Cureus* 2022;14:e22330. DOI: 10.7759/cureus.22330
- Li Y, Abudurehijimu N, Mo H, Guan X, Lin S, Wang Z, et al. In real life, low-level HER2 expression may be associated with better outcome in HER2-negative breast cancer: A study of the national cancer center. *China Front Oncol* 2022;11:774577. DOI: 10.3389/fonc.2021.774577
- Rosso C, Voutsadakis IA. Characteristics, clinical differences and outcomes of breast cancer patients with negative or low HER2 expression. *Clin Breast Cancer* 2022;22:391-7. DOI: 10.1016/j.clbc.2022.02.008
- Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vincilla J, et al. Prognostic and biologic significance of ERBB2-Low expression in early-stage breast cancer. *JAMA Oncol* 2022;8(8):1177-83. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.2286
- Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: Pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1151-61. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6
- Tan RSYC, Ong WS, Lee KH, Lim AH, Park S, Park YH, et al. HER2 expression, copy number variation and survival outcomes in HER2-low non-metastatic breast cancer: An international multicentre cohort study and TCGA-METABRIC analysis. *BMC Med* 2022;20:105. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02284-6>
- Douganiotis G, Kontovinis L, Markopoulou E, Ainali A, Zarampoukas T, Natsiopoulos I, et al. Prognostic Significance of Low HER2 Expression in Patients With Early Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Cancer Diagn Progn* 2022;2(3):316-23. DOI: 10.21873/cdp.10111
- Horisawa N, Adachi Y, Takatsuka D, Nozawa K, Endo Y, Ozaki Y, et al. The frequency of low HER2 expression in breast cancer and

- a comparison of prognosis between patients with HER2-low and HER2-negative breast cancer by HR status. *Breast Cancer* 2022;29(2):234-41. DOI: 10.1007/s12282-021-01303-3
22. Jacot W, Marán-González A, Massol O, Sorbs C, Mollevi C, Guiu S, et al. Prognostic Value of HER2-Low Expression in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Correlation with Other Biomarkers. *Cancers* 2021;13:6059. DOI: 10.3390/cancers13236059
 23. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer* 2022;163:35-43. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.12.022
 24. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al. HER2-low-positive breast cancer: Evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer* 2022;8:66. DOI: 10.1038/s41523-022-00434-w
 25. Zhang H, Peng Y. Current biological, pathological and clinical landscape of HER2-Low breast cancer. *Cancers (Basel)* 2022 Dec 25;15(1):126. DOI: 10.3390/cancers15010126
 26. Berrino E, Annaratore L, Bellomo SE, Ferrero G, Gagliardi A, Bragoni A, et al. Integrative genomic and transcriptomic analyses illuminate the ontology of HER2-low breast carcinomas. *Genome Med* 2022; 29;14(1):98. DOI: 10.1186/s13073-022-01104-z
 27. Giuliano M, Trivedi MV, Schiff R. Bidirectional Crosstalk between the Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Signaling Pathways in Breast Cancer: Molecular Basis and Clinical Implications. *Breast Care* 2013;8(4):256-62. DOI: 10.1159/000354253
 28. Lousberg L, Collignon J, Jerusalem G. Resistance to therapy in estrogen receptor positive and human epidermal growth factor 2 positive breast cancers: Progress with latest therapeutic strategies. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8(6):429-49. DOI: 10.1177/1758834016665077
 29. Bayona RS, Luna AM, Tolosa P, De Torre AS, Castelo A, Marín M, et al. HER2-low vs HER2-zero metastatic breast carcinoma: A clinical and genomic descriptive analysis. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 2):S29-S30. DOI: 10.1016/annonc/annonc503
 30. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(j):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
 31. Diéras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga JY, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY) (meeting abstract). *Cancer Res* 2022;82(Suppl 4):PD8-02. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-pd8-02
 32. Karakas C, Tyburski H, Turner BM, Wang X, Schifffhauer LM, Katerji H, et al. Interobserver and Interantibody Reproducibility of HER2 Immunohistochemical Scoring in an Enriched HER2-Low-Expressing Breast Cancer Cohort. *Am J Clin Pathol* 2023 Feb;28:aqac184. DOI: 10.1093/ajcp/aqac184
 33. Kennedy JJ, Whiteaker JR, Kennedy LC, Bosch DE, Lerch ML, Schoenherr RM, et al. Quantification of human epidermal growth factor receptor 2 by immunopeptide enrichment and targeted mass spectrometry in formalin-fixed paraffin-embedded and frozen breast cancer tissues. *Clin Chem* 2021;67(7):1008-18. DOI: 10.1093/clinchem/hvab047
 34. Wu S, Yue M, Zhang J, Li X, Li Z, Zhang H, et al. The Role of Artificial Intelligence in Accurate Interpretation of HER2 Immunohistochemical Scores 0 and 1+ in Breast Cancer. *Mod Pathol* 2023 Jan 10;36(3):100054. DOI: 10.1016/j.modpat.2022.100054
 35. Farahmand S, Fernández AI, Ahmed FS, Rimm DL, Chuang JH, Reisenbichler E, Zarringhalam K. Deep learning trained on hematoxylin and eosin tumor region of interest predicts HER2 status and trastuzumab treatment response in HER2 + breast cancer. *Mod Pathol* 2022;35(1):44-51. DOI: 10.1038/s41379-021-00911-w
 36. Gustavson M, Haneder S, Spitzmueller A, Kapil A, Schneider K, Cecchi F, et al. Novel approach to HER2 quantification: Digital pathology coupled with AI based image and data analysis delivers objective and quantitative HER2 expression analysis for enrichment of responders to trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201), specifically in HER2-low patients (meeting abstract). *Cancer Res* 2021;81(Suppl 4):PD6-01. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD6-01
 37. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE Jr, Rastogi P, Costantino JP, Atkins JN, et al. NSABP B-47/NRG oncology phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in high-risk invasive breast cancer negative for HER2 by FISH and with IHC 1+ or 2+. *J Clin Oncol* 2020;38(5):444-53. DOI: 10.1200/jco.19.01455
 38. Paik S, Kim C, Wolmark N. HER2 status and benefit from adjuvant trastuzumab in breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358(13):1409-11. DOI: 10.1056/NEJMc0801440
 39. Pérez EA, Reinholz MM, Hillman DW, Tenner KS, Schroeder MJ, Davidson NE, et al. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2010;28(28):4307-15. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.2154
 40. Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu-Lehtinen PL, Cameron DA, et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1131-7. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1661
 41. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012 Nov 8;367(19):1783-91. Erratum in: *N Engl J Med* 2013 Jun 20;368(25):2442. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
 42. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 Feb 14;380(7):617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
 43. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022 Mar 24;386(12):1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
 44. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011;29(4):398-405. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.5865
 45. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodríguez G, et al. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3234-41. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5902
 46. Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer Therapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2019;67(3):173-85. DOI: 10.1248/cpb.18-00744
 47. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. T. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016 Oct 15;22(20):5097-108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
 48. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci* 2016;107(7):1039-46. DOI: 10.1111/cas.12966
 49. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated her2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022 Jul 7;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690

