

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal metastásico

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal metastásico

10.20960/revcancer.00018

07/12/2023

HAY QUE PICAR EL ALGORITMO

00018

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal metastásico

Título en inglés

Clara García González, Vega Iranzo González-Cruz

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

Correspondencia: Vega Iranzo González Cruz. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Av. de les Tres Creus, 2. 46014 Valencia

e-mail: vegairanzo@hotmail. Com

DOI: 10.20960/revcancer.00018

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

RESUMEN

Uno de los grandes avances acontecidos en los últimos años dentro del cáncer de mama luminal metastásico lo protagoniza la llegada de los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina. En la actualidad constituyen el estándar de tratamiento, en combinación con hormonoterapia en primera línea. Gracias a la profundización en el conocimiento de la biología molecular, la investigación en este tumor no deja de crecer. Así, en caso de progresión, cada vez hay más opciones terapéuticas dirigidas a distintas dianas terapéuticas, como PI3KA o ESR1. Por otra parte, la determinación de los mecanismos de resistencia a los tratamientos recibidos previamente nos puede guiar en la mejor decisión terapéutica. En estos momentos, son muchas las líneas de investigación abiertas, como el papel del retratamiento con inhibidores de ciclina tras la

progresión, los degradadores y moduladores selectivos del receptor de estrógeno orales, el PROTAC[®], o los anticuerpos conjugados que revisaremos a continuación.

Palabras clave: Cáncer de mama luminal metastásico. Inhibidores de cinasas dependientes de ciclina. Mecanismos de resistencia. Degradador selectivo del receptor de estrógeno. Modulador selectivo del receptor de estrógeno. PROTAC[®]. Anticuerpos conjugados.

ABSTRACT

One of the great advances in recent years in metastatic luminal breast cancer has been the emergence of cyclin-dependent kinase inhibitors. They are now the standard treatment, in combination with first-line hormonal therapy. Thanks to the deepening knowledge of molecular biology, research on this tumor continues growing. Thus, in progression there are more and more therapeutic options directed at different therapeutic targets, such as PI3KA or ESR1. On the other hand, the determination of the mechanisms of resistance to previously received treatments can guide us in the best therapeutic decision. Currently, there are many lines of research open, such as the role of retreatment with cyclin inhibitors after progression, selective oral estrogen receptor degraders and modulators, PROTAC[®], or conjugated antibodies, which we will review below.

Keywords: Metastatic luminal breast cancer. Cyclin-dependent kinase inhibitors. Resistance mechanisms. Selective estrogen receptor degrader. Selective estrogen receptor modulator. PROTAC[®]. Anti-body drug conjugates.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) ES un problema de salud de primer orden, con una elevada tasa de incidencia y mortalidad específica (1). El cáncer de

mama metastásico (CMM) sigue siendo una enfermedad incurable con la mejoría de la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia como principales objetivos terapéuticos.

El CM luminal o receptor hormonal positivo/*HER2* negativo (CM RH+/*HER2*-) es el subtipo más frecuente; representa aproximadamente EL 70 % de todas las neoplasias malignas de la mama. Generalmente, se caracteriza por un curso más indolente con respecto a los otros subtipos, mayor frecuencia de metástasis óseas y recurrencias tardías (2).

Existen dos subtipos intrínsecos dentro del CM luminal. El CM luminal A, que es el subtipo más común (50-60 %) y se caracteriza por la elevada expresión génica de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), GATA3 y citoqueratinas 8/18, entre otros; la baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular; la ausencia de expresión de *HER2*; y una baja tasa de proliferación medida por Ki67 y un grado histológico bajo. Presenta hasta un 49 % de mutaciones en la vía PI3KCA, y las pacientes con este subtipo tumoral tienen un mejor pronóstico, con una tasa de recaída del 27,8 % (significativamente menor que la de los otros subtipos), una supervivencia media tras la recaída también mayor (en torno a los 40 meses), y la respuesta a la quimioterapia (QT) suele ser por lo general modesta y, por el contrario, muy buena a la hormonoterapia (HT).

Por el contrario, los tumores con perfil molecular luminal B representan entre el 10-20 % de todos los CM, poseen un fenotipo más agresivo, mayor grado histológico, mayor índice de proliferación y peor pronóstico. El patrón de recaída también difiere, aunque la enfermedad ósea continúa siendo el lugar de recaída más frecuente (30 %). Se caracterizan por un aumento en la expresión de genes de proliferación, tales como *MK167*, ciclina D1 y, en ocasiones, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el oncogén *HER2*. Las mutaciones de PI3KCA no son tan frecuentes como en el subgrupo anterior (32 %) y coexisten con pérdidas de PTEN; es también frecuente la hipermetilación del ADN (3).

TRATAMIENTO ACTUAL DEL CM LUMINAL METASTÁSICO EN PRIMERA LÍNEA

La llegada de los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (iCDK) han conseguido cambiar el paradigma del tratamiento del CMM RH+/HER2- y suponen uno de los grandes avances que ha tenido lugar en los últimos años en este escenario. Estos fármacos son inhibidores potentes del crecimiento tumoral y supresores de la replicación de ADN; previenen la entrada de las células a la fase S. Se han convertido en el estándar de tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada en este subtipo, en combinación con terapia endocrina, al conseguir un importante beneficio tanto en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), como en calidad de vida; y así queda recogido en todas las guías nacionales e internacionales de manejo: ASCO (4), (ESMO (5), NCCN (6), SEOM (7).

Mecanismo de acción de los iCDK

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son importantes reguladores de la división celular y en diversos estudios preclínicos han mostrado que la falta de regulación de la ciclina D1 y CDK4/6 es un evento precoz en la patogénesis del cáncer de mama (8). Por lo tanto, el conocimiento del ciclo celular es crucial para comprender el mecanismo de acción de los iCDK4/6 en este tumor. Tanto CDK4 como CDK6 controlan la transición celular de la fase G1 a la fase S y su actividad está regulada principalmente por las ciclinas de la familia D. La mejor caracterizada es la ciclina D1, que suele estar desregulada en el CM. Con su activación, CDK4 y CDK6 fosforilan selectivamente la proteína retinoblastoma supresora de tumores (Rb) y las proteínas relacionadas p107 y p130. La proteína Rb fosforilada y parcialmente inactivada libera el factor de transcripción E2F, y permite, a su vez, la expresión de genes implicados en el control del ciclo celular y de la progresión mitótica (9). CDK 4 y 6 son altamente homólogas, y tienen funciones idénticas, fosforilando Rb en el mismo sitio. Por tanto, se requiere la inhibición de ambas para conseguir la supresión completa de la fosforilación de Rb y producir la máxima

respuesta terapéutica; en este punto es donde actúan los iCDK4/6, que son sustratos de la enzima CYP3A4, y se unen al bolsillo de unión del ATP de la CDK4/6 (8-10).

Palbociclib, ribociclib y abemaciclib son los tres iCDK4/6 aprobados en la actualidad por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del CMM RH+/HER2- en primera línea en combinación con tratamiento endocrino, bien un inhibidor de aromatasa (IA) (anastrozol/letrozol), o fulvestrant, combinado, además, en el caso de mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Presentan diferencias farmacocinéticas entre ellos y, sin embargo, los estudios en enfermedad avanzada luminal han demostrado de forma consistente y homogénea un beneficio en la SLP de la combinación con terapias hormonales. En total, siete ensayos pivotaes han demostrado la eficacia de estos tres fármacos, tanto en enfermedad hormono-sensible como resistente. Hay distintos factores que influyen en la selección del iCDK óptimo para cada paciente, como datos de supervivencia, estatus menopáusico, perfil de toxicidad, función orgánica, interacciones farmacológicas o la adherencia.

Palbociclib

Es el primer inhibidor específico de CDK4/6 aprobado por la FDA (2015) y por la EMA (2016) para CMM RH+/HER2. El ensayo de fase III PALOMA-3 (11) estudiaba la eficacia de la combinación de palbociclib con fulvestrant en segunda línea; es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con 521 pacientes con CMM RH+/HER2-, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado durante la hormonoterapia (HT) previa, bien adyuvante (durante el tratamiento o en los 12 meses posteriores a su finalización) o como primera línea de enfermedad metastásica. El estudio alcanzó su objetivo principal, al demostrar la mejoría de la SLP en el grupo experimental (11,2 meses) en comparación con el grupo control (4,6 meses, *hazard ratio* (HR) 0,50, $p < 0,001$). De forma similar, el PALOMA-2 (12) es un estudio de fase III,

multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que analiza la combinación de palbociclib, en este caso con un IA (letrozol) como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopáusicas con CMM RH+/HER2-, comparando con placebo + letrozol. El estudio alcanzó también su objetivo principal, al demostrar la mejoría de la SLP de forma clínica y estadísticamente significativa, con una mediana de 24,8 meses en el grupo de palbociclib frente a los 14,5 meses en el grupo control (HR: 0,576). Recientemente se han publicado los datos del análisis final a 90 meses, y se ha confirmado la mejoría en términos de SLP y tasa de respuesta objetiva (TRO), pero no en la SG (13). La principal toxicidad de este fármaco es la neutropenia (66,4 % de las pacientes en el PALOMA-2), con mínima repercusión clínica y de fácil manejo con retrasos y/o reducciones de dosis. Los estudios de calidad de vida no demuestran deterioro de esta durante el tratamiento con palbociclib.

Ribociclib

Los datos del estudio MONALEESA-2 respaldan el uso de ribociclib en pacientes posmenopáusicas con CMM RH+/HER2- en primera línea. Se trata de un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que compara la combinación de ribociclib con letrozol vs. placebo con letrozol. Con una mediana de seguimiento de 26,4 meses, los resultados de eficacia demostraron una mejora estadísticamente significativa de la SLP en el brazo de ribociclib + letrozol, con una diferencia de 25,3 meses frente a los 16 meses en el grupo control (14). En el último análisis de datos publicado, tras un seguimiento de 6,6 años, se confirma además un beneficio estadísticamente significativo en términos de SG a favor del grupo experimental, con una mediana de 63,9 meses vs. a 51,4 meses en el grupo de placebo + letrozol (HR: 0,76) (razón de riesgo de muerte 0,76, por lo que es la alternativa preferida desde entonces).

El ensayo MONALEESA-3 (15) estudia la combinación de ribociclib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con CMM HR+/HER2- que no habían recibido ningún tratamiento hormonal previo, o bien que habían recibido como máximo una línea de HT previa

para enfermedad avanzada. Con una mediana de seguimiento de 20,4 meses, el estudio logra su objetivo primario, con una SLP de 20,5 meses para el grupo de ribociclib + fulvestrant vs. 12,8 meses en el grupo control (HR: 0,593). Recientemente se han publicado los últimos datos actualizados de SG, que muestran beneficio a favor de la combinación ribociclib + fulvestrant, con una mediana de 67,6 meses con ribociclib vs. 51,8 meses en el grupo control (HR: 0,67) (16). Sin duda, se trata de datos sin precedentes en el arsenal terapéutico de estas pacientes.

Por otra parte, el ensayo MONALEESA-7 muestra beneficio del tratamiento en primera línea para CMM RH+/*HER2*- en pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas de ribociclib en combinación con HT (IA si lo empleado en la adyuvancia era tamoxifeno; en caso de haber empleado en la adyuvancia un IA, la combinación se realizaba con fulvestrant o tamoxifeno). Todas las pacientes incluídas recibieron a su vez un agonista de la hormona luteinizante (LHRH). El estudio alcanzó su objetivo principal, con una SLP de 23,8 meses en el brazo con ribociclib frente a 13,0 meses en el brazo de placebo (HR: 0,55) (17). Con una mediana de seguimiento de 53,5 meses, la mediana de SG fue de 58,7 con ribociclib vs. 47,7 meses en el grupo control (HR: 0,80) en pacientes con IA, y no alcanzada (NA) vs. 49,3 meses en pacientes con tamoxifeno (HR: 0,71) (18).

El ribociclib también ha mostrado beneficio en el subgrupo de pacientes con enfermedad agresiva frente a quimioterapia (QT). Hasta ahora, cuando existía crisis visceral, el tratamiento de elección era la QT, buscando una rápida respuesta ante el riesgo de fallo multiorgánico secundario a la alta carga tumoral. El estudio RIGHT Choice (19) es la primera demostración prospectiva del beneficio de la SLP de un inhibidor de CDK4/6 (ribociclib) más HT frente a la combinación de QT en pacientes premenopáusicas/perimenopáusicas con CMM RH+/*HER2*- con enfermedad agresiva, de progresión rápida o muy sintomáticas. El estudio, de fase II aleatorizado, alcanza su objetivo primario, al mostrar mejoría estadísticamente significativa en la SLP (24 vs. 12,3 meses, HR: 0,54), y con un tiempo a la respuesta de 4,9 meses vs. 3,2 meses, así

como un mejor perfil de toxicidad del ribociclib junto a tratamiento endocrino en comparación con dobles de quimioterapia.

El ribociclib se asocia especialmente con neutropenia, elevación de transaminasas y toxicidad cutánea. También es característica la prolongación del intervalo QTc, por lo que es preciso tener especial precaución con las interacciones medicamentosas.

Abemaciclib

El abemaciclib es otro inhibidor potente y selectivo de CDK4/6, estructuralmente distinto de los otros dos inhibidores, de administración continuada, que consigue una inhibición ininterrumpida y hasta 14 veces más potente contra la ciclina D1/CDK4 y la ciclina D3/CDK6. Inicialmente, el beneficio de este fármaco fue demostrado en el contexto de pacientes muy pretratadas (una media de tres líneas previas de tratamiento) en el estudio de fase II MONARCH-1, que mostró una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 19,7 %, una mediana de SLP de 6 meses y una mediana de SG de 17,7 meses con abemaciclib en monoterapia (20). Es en el ensayo de fase III MONARCH-2 demuestra el beneficio en combinación con fulvestrant en pacientes que habían recibido una sola línea previa de tratamiento hormonal, con una SLP de 16,4 vs. 9,3 meses con fulvestrant solo (HR: 0,533). En el momento del corte de datos, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los dos brazos y la HR es de 0,85 (21). Y es el MONARCH-3, el ensayo que apoya el tratamiento en primera línea de abemaciclib en combinación con IA en pacientes posmenopáusicas con CMM o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (RH+) y negativo para el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), en comparación con placebo + IA, con un beneficio estadísticamente significativo en SLP (28,18 vs. 14,76 meses en el grupo de placebo + IA, HR: 0,54) (22).

En ESMO 2022 (23) se publicó una actualización de datos, con una SG numéricamente favorable en el grupo de abemaciclib, aunque sin cumplir el umbral de significación estadística todavía. En los últimos datos de actualización, se encuentra una diferencia de SG de más de 12 meses

(mediana de SG 67,1 vs. 54,5 meses, HR: 0,754); este beneficio es consistente en los diferentes subgrupos, con un perfil de toxicidad manejable. La diarrea es el efecto adverso de mayor interés con abemaciclib (grado ≥ 2 en el 42,8 % de las pacientes), así como la neutropenia (grado ≥ 3 en el 25,4 % de las pacientes), los eventos tromboembólicos venosos (5,3 %) o la enfermedad pulmonar intersticial (3,4 %). No obstante, el beneficio de SLP de abemaciclib no se vio afectado por las reducciones de dosis o por la aparición temprana de toxicidades (24) (Tabla I).

Tabla I. Ensayos con iCDK + HT en CMM RH+/HER2-

	Primera línea				Segunda línea y sucesivas		Primera y segunda Línea
	PALOMA-2 (n = 666)	MONALEESA-2 (n = 668)	MONARCH-3 (n = 493)	MONALEESA-7 (n = 672)	PALOMA-3 (n = 521)	MONARCH-2 (n = 669)	MONALEESA-3 (n = 726)
HT combinación	Letrozol	Letrozol	Letrozol	Letrozol, anastrozol, o tamoxifen o + agonista LHRH	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant
iCDK4/6	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Ribociclib	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib
SLP	24,8 vs. 14,5	25,3 vs. 16	28,18 vs. 14,7	23,8 vs. 13,0	11,2 vs. 4,6	16,4 vs. 9,3	20,5 vs. 12,8
HR	0,57	0,56	0,54	0,55	0,50	0,53	0,59
SG	53,9 vs. 51,2	63,9 vs. 51,4	67,1 vs. 54,4	58,7 vs. 47,7	34,8 vs. 28	46,7 vs. 37,3	67,6 vs. 51,8
HR	0,95	0,76	0,75	0,80	0,81	0,76	0,67

HT: hormonoterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global;

HR: hazard ratio.

RESISTENCIA ENDOCRINA Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA Y SUCESIVAS

Resistencia a terapia endocrina

A pesar de la definición clínica y biológica de hormonodependencia, en torno a un 40 % de las pacientes presentarán resistencia primaria (recaída durante los 2 primeros años de HT adyuvante o progresión durante los 6 primeros meses de la HT de primera línea para CMM) al tratamiento endocrino, y el 100 % de las que responde termina desarrollando resistencia secundaria (recaída tras los 2 primeros años de HT adyuvante, o recaída el primer año tras finalizar la HT adyuvante, o progresión a más de 6 meses tras haber comenzado la HT de primera línea para CMM) (5). En este momento, las pacientes reciben QT frecuentemente, con baja o moderada actividad clínica, y habitualmente asociada a una toxicidad significativa.

El conocimiento de la biología del receptor de estrógeno (RE) y de sus mecanismos de resistencia nos ha llevado a abrir nuevas líneas de investigación para prevenir la resistencia o revertir la sensibilidad del tratamiento endocrino.

Entre los mecanismos de resistencia endocrina destacan: la pérdida o alteración de la expresión del RE, la sobreexpresión o activación de receptores de factores de crecimiento o la activación de las vías de señalización de transducción (25).

Resistencia a los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina

A pesar de los avances, el 50 % de las pacientes acabarán desarrollando resistencia adquirida al tratamiento con iCDK (26) y, para establecer la secuencia óptima de tratamiento, se requiere un conocimiento profundo de la biología molecular de este subtipo.

Existen ciertas alteraciones prooncogénicas implicadas en los mecanismos de resistencia de los iCDK, tales como (27):

- Activación de la vía FGFR. La sobreexpresión de *FGFR1* y 2 es otro potencial mecanismo de resistencia a los inhibidores de ciclinas. Su inhibición ha mostrado resensibilizar las líneas celulares *in vitro* a la

hormonoterapia. Datos procedentes del estudio MONALEESA-2 mostraron que alteraciones en FGFR detectadas en ctDNA basal se correlacionaban con mal pronóstico en pacientes tratadas con ribociclib y letrozol.

- Activación de la vía PI3K/AKT/mTOR. Regula el crecimiento y la proliferación, la diferenciación, el metabolismo, la migración y la supervivencia celular. Aproximadamente el 40 % de los CM luminales presentan alteraciones en esta vía. En concreto, la mutación E542K del gen *PI3KCA* se ha observado al final del tratamiento con palbociclib + fulvestrant, como posible mecanismo de resistencia a fulvestrat (28).
- Pérdida de expresión de RE o receptor de progesterona (RP). *ESR1* es el gen que codifica el RE. La activación de mutaciones secundarias de este gen aparece exclusivamente en el dominio de unión al ligando (estradiol), por lo que el receptor estaría constitutivamente activado, y mandaría señales de transcripción independientemente del ligando (27).
- Mecanismos inmunes (27). Es preciso profundizar en el conocimiento del entorno inmune del CM luminal, ya que los iCDK parecen aumentar la inmunogenicidad, inhiben la proliferación de linfocitos T reguladores (T-reg) (inmunosupresores) y pueden inclinar el equilibrio inmune hacia una respuesta inmune adecuada. En este sentido, el estudio PACE, presentado en San Antonio Breast Cancer 2022, que se comentará posteriormente, analiza la combinación del iCDK con un anti-PD-L1 (avelumab).

Una vez analizados los posibles mecanismos de resistencia, tanto a terapia hormonal como a iCDK, pasaremos a definir las distintas opciones terapéuticas que se encuentran en investigación tras progresión a una primera línea.

OPCIONES DE TRATAMIENTO ACTUAL EN SEGUNDA LÍNEA Y SUCESIVAS

¿Qué nos dicen las guías?

Las guías clínicas ASCO (4), ESMO (5), NCCN (6) y SEOM (7) coinciden en que el estándar de tratamiento de primera línea en pacientes con CMM RH+/HER2- es la combinación de un iCDK4/6 con HT, contemplando la opción de tratamiento con QT en caso de crisis visceral. En segunda línea, se debe ofrecer la posibilidad de comprobar la mutación en línea germinal o somática de *BRCA1/2* y *PALB2*, así como de *PI3KCA*. En caso de presencia de mutación *PI3KCA*, se debe ofrecer tratamiento con alpelisib en combinación con fulvestrant. Si no ha llevado tratamiento con iCDK4/6 en primera línea, se debe plantear en la segunda en combinación con fulvestrant. El tratamiento con exemestano con everolimus continúa siendo una opción a valorar en estas pacientes. En caso de presencia de mutación en *BRCA1/2* y *PALB2*, se debe plantear tratamiento con inhibidor de PARP (Fig. 1).

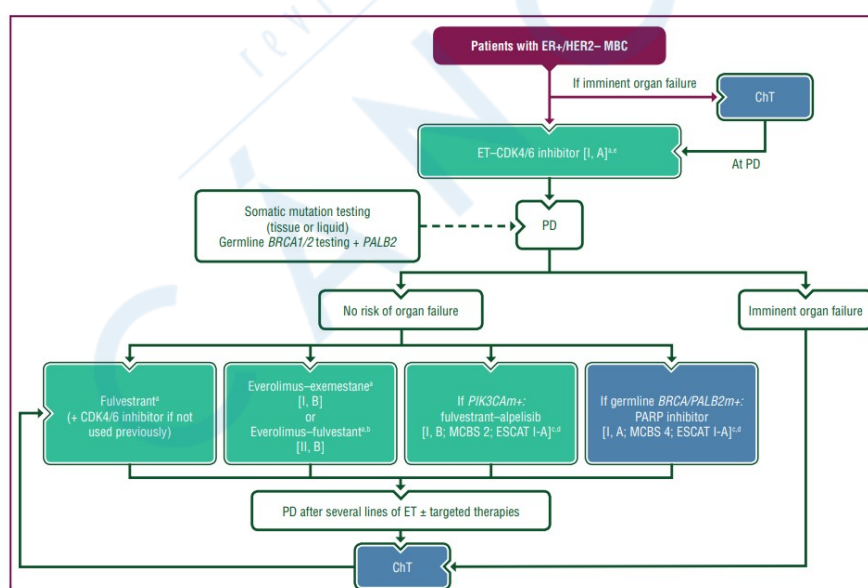


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento propuesto por la guía ESMO.

Rechallenge con ICDK: ¿tienen algún papel los iCDK4/6 después de la progresión a un iCDK4/6?

Como vemos, los mecanismos de resistencia a iCDK4/6 no están del todo establecidos. Existe la hipótesis de que pacientes que han progresado a

iCDK + HT en primera línea podrían mantener la sensibilidad a iCDK si se modifica la HT de combinación. En este contexto, hay varias líneas de investigación actualmente que estudian la continuación del tratamiento con otro iCDK diferente. Están pendientes los resultados maduros de los ensayos: PACE, MAINTAIN, PALMIRA y post-MONARCH) (Tabla II).

Tabla II. Ensayos con iCDK4/6 tras la progresión a iCDK4/6

Ensayo	Fase	n	Brazos del estudio	Objetivo primario
<i>PACE</i>	II	220	Fulvestrant Fulvestrant + palbociclib Fulvestrant + palbociclib + avelumab	SLP a 24 meses
<i>MAINTAIN</i>	II	137	Ribociclib + fulvestrant Placebo + fulvestrant	SLP a 24 meses
<i>PALMIRA</i>	II	198	Palbociclib + letrozol/fulvestrant Letrozol/fulvestrant	SLP
<i>Post-MONARCH</i>	III	350	Abemaciclib + fulvestrant Placebo + fulvestrant	SLP

SLP: supervivencia libre de progresión.

En el estudio PACE (29) se analizan los posibles beneficios del retratamiento con fulvestrant ± palbociclib tras progresión a iCDK4/6 + HT y el potencial de la asociación de un inhibidor de PD-L1 como es avelumab. Incluye, pues, tres brazos: fulvestrant + palbociclib, fulvestrant + palbociclib + avelumab, y fulvestrant en monoterapia. El mantenimiento de palbociclib con fulvestrant no mejoró significativamente la SLP en comparación con fulvestrant solo (SLP de 4,6 vs. 4,8 meses). No obstante, sí que se objetiva mejoría en la SLP con la adición del inhibidor de PD-L1 a fulvestrant y palbociclib (SLP 8,1 meses), lo que podría justificar una investigación adicional.

Por otra parte, el MAINTAIN (30) es un ensayo de fase II que analiza el tratamiento con ribociclib + HT (fulvestrant o exemestano) vs. placebo + HT, tras progresión a una primera línea con iCDK + HT. Este tratamiento presenta una mejor tasa de respuesta objetiva (20 % en el grupo experimental vs. 11 % en el grupo control, con una mejoría estadísticamente significativa en SLP (5,33 meses vs. 2,76 (HR: 0,56). Por otra parte, en un análisis exploratorio, se analizó la SLP en función del estado mutacional de *ESR1*, siendo favorable este tratamiento en

población *ESR1 wild type* (mediana de SLP 8,32 vs. 2,76 meses). En cambio, en la población portadora de esta mutación, no se objetivó mejoría en términos de supervivencia (mediana de SLP 2,96 vs. 3,02, HR: 1,22).

Los ensayos PALMIRA de retratamiento con palbociclib en combinación con HT de segunda línea tras progresión a tratamiento de primera línea basado en palbociclib, en comparación con HT sola; y post-MONARCH de tratamiento con abemaciclib + fulvestrant tras recaída o progresión de enfermedad tras tratamiento adyuvante o de primera línea con iCDK4/6 + HT) aún se encuentran en reclutamiento y pendientes de resultados.

Inhibidores de la vía PI3KCA/AKT/mTOR

Como se ha comentado previamente, la resistencia a la terapia endocrina en el CM se asocia con la activación de la vía de señalización intracelular de mTOR (*mammalian target of rapamycin*). El inhibidor de mTOR, everolimus, mostró beneficio en términos de SLP en el ensayo BOLERO-2 (31), en combinación con exemestano, y constituye un estándar de tratamiento actual en segunda línea.

Además, aproximadamente el 40 % de CMM RH+ alberga una mutación *PIK3CA*, lo que lleva a la hiperactivación de la vía PI3K/AKT/mTOR. La señalización de PI3K promueve el crecimiento independiente de la señalización de estrógenos de las células del CM RH+, de tal manera que se desarrolla una resistencia endocrina. Este crecimiento se inhibe mediante la adición de inhibidores de PI3K a los antiestrógenos (32). Esta hipótesis llevó a cabo al desarrollo del estudio aleatorizado SOLAR-1, que analiza el tratamiento con alpelisib (inhibidor alfa-específico de PI3K), en combinación con fulvestrant vs. fulvestrant + placebo en pacientes con CMM RH+/HER2- tras progresión a primera línea. En el subgrupo de pacientes con mutaciones activadoras en los exones 7, 9 y 20 en tejido, la mediana de SLP era 11 vs. 5,7 meses en el grupo control. En cambio, el estudio no mostró beneficio en supervivencia en pacientes *PIK3CA wild type* (33). Se han comunicado en ESMO 2020 (34) los datos de SG, con una tendencia no estadísticamente significativa al beneficio en la

población con mutación *PI3K*, con una diferencia en medianas de 7,9 meses (HR: 0,86). Un aspecto muy interesante es que la detección de mutaciones por biopsia líquida era un mejor marcador del beneficio de alpelisib frente a la determinación en tejido. Sobre la base de estos resultados, el fármaco obtuvo la aprobación de la FDA y la EMA.

Otro subanálisis mostró datos favorables de SLP en pacientes sin terapia iCDK4/6 previa (11 vs. 6,8 meses, HR: 0,67), con un beneficio no tan claro en pacientes que habían sido tratados previamente con iCDK4/6 (mediana de SLP 5,5 vs. 1,8 meses, HR: 0,48). De acuerdo con estos resultados, para analizar la eficacia y seguridad de alpelisib en pacientes que hubieran progresado a iCDK, se desarrolló el ensayo de fase II BYLieve (35). La cohorte A con pacientes pretratadas con iCDK + IA; la cohorte B con pacientes que han progresado a iCDK + fulvestrant; y, por último, la cohorte C con pacientes que progresaron durante tratamiento con IA y recibieron QT u HT como tratamiento previo. El objetivo primero es ver la proporción de pacientes vivos a los 6 meses en cada cohorte. Los resultados fueron comunicados en ASCO 2020, y se objetivó un 50,4 % de pacientes sin progresión a los 6 meses definido como clínicamente significativo de forma preestablecida si \geq 30 %.

La inhibición de AKT combinada con fulvestrant también parece prometedora en pacientes con enfermedad metastásica luminal resistente a HT. Capivasertib es un potente inhibidor selectivo de las tres isoformas AKT. El estudio FAKtion (36) analiza el tratamiento con fulvestrant + capivasertib en pacientes con CMM RH+/HER2- resistente a iCDK. Este estudio alcanzó su objetivo primario y mostró beneficio en términos de SLP en comparación con el brazo de placebo + fulvestrant (10,3 vs. 4,8 meses, HR: 0,58). En la actualización de datos comunicada en 2022, con una mediana de seguimiento de 58,5 meses, se objetiva una mediana de SLP de 10,3 meses vs. 4,8 meses (HR: 0,56) y SG de 29,3 meses vs. 23,4 meses (HR: 0,66) (37). El beneficio de SLP y SG asociado con capivasertib ocurrió predominantemente en pacientes que presentaban alteraciones en la vía PI3K/AKT/PTEN. En la última actualización de datos publicada, se objetiva en la población con esta vía alterada una mediana de SLP de 12,8

vs. 4,6 meses (HR: 0,44), y una mediana de SG 39,9 vs. 20,0 meses (HR: 0,46).

El beneficio de la combinación se constata en el estudio fase 3 CAPitello-291 (38). Los primeros resultados, comunicados en SABCS 2022, muestran una mediana de SLP de 7,2 vs. 3,6 meses (HR: 0,60) en la población global. En la población con la vía AKT alterada existe una SLP de 7,3 vs. 3,1 meses (HR: 0,50). El beneficio de SLP generalmente es consistente en todos los subgrupos, incluidos aquellos con tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 y aquellos con metástasis hepáticas.

Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo de fase III que analiza el tratamiento con inavolisib (inhibidor específico de la subunidad alfa de PI3K) + palbociclib + fulvestrant vs. fulvestrant + palbociclib (39).

Quimioterapia convencional

Teniendo en cuenta los datos previamente mencionados, en estos momentos, la quimioterapia (QT) queda exclusivamente reservada para pacientes pretratadas con varias líneas de hormonoterapia en situación de hormonorresistencia irreversible, o para aquellas en las que la crisis visceral precisa un inicio rápido de tratamiento y una respuesta precoz.

Considerando la heterogeneidad del CMM RE+/*HER2*-, no hay un agente quimioterápico universalmente aceptado en monoterapia tras la hormonoterapia. En esta selección, es necesario tener en cuenta el perfil de toxicidad y la intención del tratamiento. En caso de que se trate de una progresión indolente y de lento crecimiento, el objetivo será minimizar la toxicidad e incrementar la SLP; en este caso, la capecitabina será de elección. Por el contrario, si la progresión es rápida, buscaremos aumentar la TRO y mejorar los síntomas, por lo que podríamos valorar dobles de quimioterapia, taxanos, antraciclinas liposomales o eribulina. Asimismo, ya vemos algunos datos favorables al uso de otros tratamientos en situación de crisis visceral frente a la QT, como es el caso del RIGHT Choice (19), y optar por iniciar ICDK, por lo que muy posiblemente la opción de QT quede desbancada por tratamientos cada vez más novedosos (40).

NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN CMM LUMINAL

Degradadores selectivos del RE (SERD) y moduladores selectivos del RE (SERM) orales

Los SERD son antiestrógenos que funcionan creando un complejo proteico inestable, que induce la degradación de la proteína RE a través del proteasoma (41). Fulvestrant fue el primer SERD que se desarrolló y aprobó para el CMM RH+ (42). Actualmente se están desarrollando nuevos SERD biodisponibles por vía oral, capaces de reducir la expresión de la proteína RE α y bloquear la señalización de RE, independiente y dependiente de estrógenos, lo que constituye una opción terapéutica interesante en el abordaje de la resistencia. Amcenestrant, camizestrant, elacestrant, giredestrant, imlunestrant y rintodestrant se encuentran actualmente en estudio dentro de ensayos clínicos.

Elacestrant es el primer SERD oral que demuestra una mejora estadística y clínicamente significativa en la SLP en pacientes con CMM RH+/*HER2*- que han progresado a 1-2 líneas de HT (al menos 1 línea con iCDK4/6), y 1 línea o ninguna de QT para enfermedad avanzada, en comparación con HT (fulvestrant, anastrozol, letrozol o exemestano). Estos datos se muestran en el estudio EMERALD (43). Las pacientes que recibieron tratamiento con elacestrant, presentaron una reducción del 30 % en el riesgo de progresión en la población total (mediana SLP: 2,79 vs. 1,91, HR: 0,697). En pacientes con mutación *ESR1*, esta reducción del riesgo fue del 45 % (mediana SLP: 3,78 vs. 1,87 meses, HR: 0,546). Aunque los datos no son aún maduros, se observó una tendencia hacia una mejoría en términos de SG con elacestrant en la población total, así como en la portadora de la mutación *ESR1*. Por otra parte, la mayor duración de la terapia previa con iCDK4/6 se correlacionó con una SLP más prolongada con elacestrant, especialmente para pacientes portadoras de mutación *ESR1*. En estas pacientes, con \geq 18 meses de iCDK4/6 previo, se alcanza una mediana de SLP de 8,6 vs. 2,1 meses.

Amcenestrant demostró eficacia en combinación con palbociclib en CMM RH+/*HER2*- después de progresión a HT previa en el estudio AMEERA-1.

Tras una mediana de seguimiento de 14,8 meses, se objetivó una TRO del 11 %, y una mediana de SLP 14,7 meses. A los 12 meses, el 59,4 % de las pacientes aún permanecía con la enfermedad controlada (44).

Imlunestrant en combinación con abemaciclib \pm IA demostró un perfil de seguridad aceptable y actividad prometedora en el mismo escenario de pacientes, independientemente del estado de la mutación de *ESR1*. Estos datos se publicaron en el ensayo EMBER-3 (45).

En el ensayo SERENA-2 (46) se objetiva beneficio en términos de SLP con camizestrant (dosis de 75 mg y 150 mg) vs. fulvestrant en la misma población (pacientes con CMM RH+/*HER2*- posmenopáusicas que han progresado al menos a 1 línea de HT, 1 o menos líneas de HT o QT sin fulvestrant o SERD oral en el escenario metastásico). En la población global, camizestrant redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 42 % con 75 mg y en un 33 % con 150 mg, en comparación con fulvestrant. Las pacientes tratadas con 75 mg de camizestrant y 150 mg de camizestrant tuvieron una mediana de SLP de 7,2 meses y 7,7 meses, respectivamente, en comparación con 3,7 meses para las pacientes tratadas con fulvestrant. Entre las pacientes con una mutación *ESR1*, camizestrant redujo el riesgo de progresión de enfermedad o muerte en el 67 % con la dosis de 75 mg (mediana de SLP de 6,3 frente a 2,2 meses) y en un 45 % con 150 mg (mediana de SLP de 9,2 frente a 2,2 meses). También se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes sin una mutación *ESR1* detectable, con una reducción del riesgo del 22 % con la dosis de 75 mg y una reducción del riesgo del 24 % con la dosis de 150 mg.

Los perfiles de seguridad de los SERD orales son coherentes con otras terapias endocrinas. Existen estudios en curso, incluida la investigación de combinaciones SERD orales, por ejemplo, con iCDK4/6, inhibidores de mTOR, etc., y en líneas anteriores en CM RH+/*HER2*-.

Los SERM son agentes antiestrogénicos que se desarrollaron para competir con el estrógeno y modular la actividad del RE al cambiar los correguladores de unión e inhibir la actividad de los factores transcripcionales dependientes del RE. Los SERM pueden clasificarse

según su estructura química como trifeniletilenos (tamoxifeno y "similares al tamoxifeno"), benzotiofenos (raloxifeno, arzoxifeno), fenilindoles (bazedoxifeno, pipindoxifeno) y tetrahidronaftalenos (lasofoxifeno) (47). Lasofoxifeno y bazedoxifeno son dos SERM que se encuentran actualmente bajo investigación. En el ensayo ELAINE-II (48) se analiza el tratamiento con lasofoxifeno en combinación con abemaciclib en pacientes con CMM *ESR1* mutado tras progresión a varias líneas de tratamiento, alcanzando una mediana de SLP de 55,7 semanas, una TRO del 50 % y una mediana de duración de la respuesta de 164 días.

Bazedoxifeno es un SERM de tercera generación que se está investigando en combinación con palbociclib en CMM RH+, basándose en datos preclínicos que sugieren que estos dos fármacos funcionan sinérgicamente en tumores con resistencia a las terapias endocrinas, así como en tumores que expresan mutaciones *ESR1* (NCT02448771).

ARV-471, degradador PROTAC del receptor de estrógeno

ARV-471 es un novedoso PROTAC (*PRO*teolysis *TAR*geting *Chimera*, PROTAC), degradador de proteínas, potente y biodisponible por vía oral que se dirige selectivamente al RE. En monoterapia, ARV-471 demostró actividad antitumoral en pacientes con CMM RH+/*HER2*- altamente pretratadas (mediana de cuatro terapias previas), con una tasa de beneficio clínico (tasa de respuesta completa o parcial confirmada o enfermedad estable \geq 24 semanas) del 40 % en las 47 pacientes evaluables. Actualmente se está evaluando en combinación con palbociclib en pacientes con CMM RH+/*HER2*- altamente pretratadas (49).

Papel de los anticuerpos conjugados (ADC)

La llegada de los anticuerpos conjugados anticuerpo-fármaco ha revolucionado el arsenal terapéutico en el CM, especialmente en el subtipo triple negativo. En este contexto, el sacituzumab govitecán (anticuerpo dirigido anti-TROP-2) ha sido aprobado por la FDA recientemente para CMM triple negativo tras dos o más terapias previas. Este mismo fármaco ha mostrado eficacia en CMM RH+/*HER2*-

pretratadas, en el ensayo de fase I/II IMMU-132-01 (50). TROP-2 es un transductor de señal de calcio transmembrana asociado con progresión tumoral y mal pronóstico. Se encuentra altamente expresado (aproximadamente en el 80 % de los CM).

En este contexto, se llevó a cabo el ensayo de fase III TROPiCS-02 (51), en el que se analiza el tratamiento con sacituzumab govitecán vs. tratamiento a elección del investigador en pacientes con CMM RH+/*HER2*-pretratadas. Presenta una mejoría estadísticamente significativa en su objetivo primario, alcanzando una mediana de SLP de 5,5 vs. 4 meses (HR: 0,66). A los 12 meses, el 21,3 % de las pacientes seguían sin progresar (en comparación con el 7,1 % en el grupo placebo). El beneficio se observó en todos los subgrupos (en pacientes con tres o más regímenes de QT previos para enfermedad metastásica, pacientes con metástasis viscerales y aquellas para 65 años o más). Presenta además una mejoría en la mediana de duración de la respuesta 7,4 vs. 5,6 meses, con un perfil de toxicidad manejable y coherente con los datos previos. En ESMO 2022 se presentó una actualización de resultados tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses, alcanzando una mediana de SG de 14,4 meses vs. 11,2 meses (HR: 0,79), con un 61 % de pacientes vivas al año (en comparación con el 47 % del grupo control) (52). El análisis exploratorio confirmó la eficacia de sacituzumab govitecán en todos los niveles de expresión de TROP-2, por lo que no es necesaria su determinación para la indicación del tratamiento con sacituzumab govitecán.

En el CM luminal con expresión de la proteína HER2, debemos conocer el trastuzumab deruxtecán. Es otro conjugado de anticuerpo y fármaco que consta de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 vinculado a una carga útil de inhibidor de la topoisomerasa I a través de un conector escindible con estructura tetrapeptídica. Ha sido aprobado para el tratamiento del CMM *HER2*+ en segunda línea gracias a los resultados sin precedentes del ensayo DESTINY-Breast-03 (53). A diferencia de otras terapias dirigidas anti-HER2, se ha corroborado la eficacia de este fármaco también en tumores con baja expresión de la proteína HER2 (conocidos

como *HER2-low*), y presenta efecto citotóxico potencial contra las células tumorales vecinas que expresan heterogéneamente *HER2* gracias a su efecto *bystander*, tal y como se confirma en el estudio DESTINY-Breast-04, objetivando en esta población una SLP de 10,1 vs. 5,4 meses (HR: 0,61) y SG de 23,9 vs. 17,5 meses (HR: 0,64) (54).

Recuento de células tumorales circulantes y uso en la práctica clínica

El STIC CTC es el primer ensayo prospectivo que respalda la utilidad clínica del recuento de células tumorales circulantes (CTC) para la selección de la terapia de primera línea en pacientes con en CMM RH+/HER-, frente al tratamiento a elección del investigador. El objetivo primario es alcanzar la no inferioridad en la SLP (55). En el ensayo se alcanza una mediana de SLP de 15,5 meses en el grupo en el que se decide el tratamiento en función de CTC vs. 13,9 meses en el grupo control (HR: 0,94). La mediana de SG es de 51,3 vs. 45,5 meses (HR: 0,85). En el análisis por subgrupos, se objetiva un beneficio en términos de SG en pacientes *Clinlow/CTChigh* (25 % de las pacientes) en tratamiento con QT frente a HT, no objetivando este beneficio en las pacientes *Clinhigh/CTClow* (13,6 % de las pacientes). La elección de HT frente a QT aún no está clara para las pacientes que recibieron un inhibidor de CDK4/6 como terapia adyuvante o de primera línea, ya que los inhibidores de CDK4/6 no se aprobaron en el momento del reclutamiento. Los autores de este ensayo concluyen que el recuento de CTC puede ser un biomarcador confiable para guiar la elección entre la QT y la terapia endocrina como tratamiento de primera línea en el CMM RH+/HER2-.

CONCLUSIONES

Actualmente, en el CMM RH+/HER2-, el estándar de tratamiento en primera línea es un inhibidor de CDK4/6 en combinación con la terapia endocrina, incluso en la enfermedad agresiva. La profundización en el conocimiento de la biología molecular y de los mecanismos implicados en

la resistencia a estas terapias ha permitido desarrollar ampliamente el panorama del tratamiento en segundas líneas y sucesivas durante los últimos años. Es cierto que el panorama mutacional posterior a la progresión de iCDK4/6 es heterogéneo. No obstante, actualmente, se está ampliando el arsenal terapéutico en este escenario, con fármacos cada vez más dirigidos a distintas dianas terapéuticas, lo que ha permitido alargar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de estas pacientes. Así, tras la progresión, es importante conocer la presencia de mutaciones como *PI3KCA*, *AKT*, o *ESR1* para poder seleccionar el tratamiento posterior.

Las terapias endocrinas novedosas, como los SERD orales, se encuentran aún en desarrollo, y podrían aprobarse próximamente en el entorno metastásico en segundas líneas o sucesivas como agente único, con buena tolerancia y perfil de toxicidad manejable en pacientes *ESR1* mutadas. Actualmente, se postulan como alternativa más eficaz a la monoterapia endocrina, ahora bien, probablemente en combinación y con otros agentes dirigidos nos ofrecerán mayor potencial.

En la enfermedad luminal hormonorrefractaria y quimiorresistente, los nuevos conjugados anticuerpo-fármaco (sacituzumab gobitecán, trastuzumab deruxtecán) constituyen un nuevo pilar en el tratamiento del CMM. En definitiva, el arsenal terapéutico en investigación en estos momentos en el CMM RH+/HER2- es profundamente esperanzador.

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2020. Breast cancer estimated incidence. Mortality and prevalence Worldwide in 2020. International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> [Acceso: 16 de junio de 2021].
2. Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J. Breast cancer cell line classification and its relevance with breast tumor subtyping. J Cancer [Internet] 2017;8(16):3131-41. DOI: 10.7150/JCA.18457
3. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. Am J Cancer Res 2015;5(10):2929-43. PMID: 26693050. PMCID: PMC4656721.
4. 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 [Internet] 2021;39(35):3959-77. DOI: 10.1200/JCO.21.01392
5. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol [Internet] 2021;32(12):1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
6. NCCN, National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Acceso: 8 de febrero de 2023].
7. 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 [Internet] 2019;21(1):31-45. DOI: /10.1007/s12094-018-02010-w
8. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer

- cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* [Internet] 2009;11(5):R77. DOI: 10.1186/bcr2419
9. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* [Internet] 2004;3(11):1427-38. DOI: 10.1158/1535-7163.1427.3.11
 10. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* [Internet] 2016;18(1):17. DOI: 10.1186/s13058-015-0661-5
 11. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discov* [Internet] 2018;8(11):1390-403. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0264
 12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* [Internet] 2016;34(Suppl 15):507. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.507
 13. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with ER+/HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;08;40(Suppl 17):LBA1003.
 14. 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* [Internet] 2019;30(11):1842. DOI: 10.1093/annonc/mdz215
 15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2022;386(10):942-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663

16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis 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* [Internet] 2021;32(8):1015-24. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353
17. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2019;381(4):307-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
18. Lu Y-S, Im S-A, 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* [Internet] 2022;28(5):851-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
19. Lu Y-S, Bin Mohd Mahidin EI, Azim H, Eralp Y, Yap Y-S, Im S-A, et al. Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. Presented at SABCS 2022. Abstract GS1-10. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-10
20. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* [Internet] 2017;23(17):5218-24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
21. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet] 2020;6(1):116-24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782

22. 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* [Internet] 2017;35(32):3638-46. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155
23. 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* [Internet] 2022;33:S1384. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.009
24. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, Masuda N, Sohn JH, Andre VAM, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist* [Internet] 2021;26(1):e53-65. DOI: 10.1002/onco.13531
25. D'Souza A, Spicer D, Lu J. Overcoming endocrine resistance in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *J Hematol Oncol* [Internet] 2018;11(1). DOI: 10.1186/s13045-018-0620-6
26. Cetin B, Wabl CA, Gumusay O. CDK4/6 inhibitors: mechanisms of resistance and potential biomarkers of responsiveness in breast cancer. *Future Oncol* [Internet] 2022;18(9):1143-57. DOI: 10.2217/fon-2021-0842
27. 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* [Internet] 2019;9:666. DOI: 10.3389/fonc.2019.00666
28. O'Brien NA, Tomaso ED, Ayala R, Tong L, Issakhanian S, Linnartz R, et al. Abstract 4756: In vivo efficacy of combined targeting of CDK4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2014;74(Suppl 19):4756. DOI: 10.1158/1538-7445.am2014-4756
29. Mayer EL, Wander SA, Regan MM, DeMichele A, Forero-Torres A, Rimawi MF, et al. Palbociclib after CDK and endocrine therapy (PACE): A randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab

- for endocrine pre-treated ER+/HER2- metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet] 2018;36(Suppl 15):TPS1104. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps1104
30. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Trivedi MS, Novik Y. 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. Presented at ASCO 2022 Annual Meeting II. *J Clin Oncol* 2022;40;10(Suppl 17):LBA1004. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1004
31. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2012;366(6):52099. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653
32. Mayer IA, Abramson VG, Formisano L, Balko JM, Estrada MV, Sanders ME, et al. A phase Ib study of alpelisib (BYL719), a PI3K α -specific inhibitor, with letrozole in ER+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* [Internet] 2017;23(1):26-34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0134
33. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 May 16;380(20):1929-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
34. 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* [Internet] 2021;32(2):208-17. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011
35. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz Borrego M, Neven P, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast

- cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol* [Internet] 2020;38(Suppl 15):1006. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1006
36. Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol* [Internet] 2019;37(Suppl 15):1005. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1005
37. 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* [Internet] 2022;23(7):851-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00284-4
38. Turner N, Oliveira M, Howell S, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Results from the Phase III CAPItello-291 trial. Presented at SABCS 2022. December 6-10, 2022. Abstract GS3-04. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-04
39. Bedard PL, Accordino MK, Cervantes A, Gambardella V, Hamilton EP, Italiano A, et al. Long-term safety of inavolisib (GDC-0077) in an ongoing phase 1/1b study evaluating monotherapy and in combination (combo) with palbociclib and/or endocrine therapy in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (BC). *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):1052-1052. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1052
40. Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane*

41. Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, Eroles P, et al. Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) as a novel breast cancer therapy: Present and future from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* [Internet] 2021;22(15):7812. DOI: 10.3390/ijms22157812
42. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet] 2010;28(30):4594-600. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8415
43. Bardia A, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, et al. Abstract GS2-02: Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. *Cancer Res* [Internet] 2022;82(Suppl 4):GS2-02. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-gs2-02
44. Chandarlapaty S, Linden HM, Neven P, Petrakova K, Bardia A, Kabos P, et al. Abstract P1-17-11: Updated data from AMEERA-1: Phase 1/2 study of amcenestrant (SAR439859), an oral selective estrogen receptor (ER) degrader (SERD), combined with palbociclib in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. *Cancer Res* [Internet] 2022;82(Suppl 4):P1-17-11-P1-17-11. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-17-11
45. 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* [Internet] 2021;39(Suppl 15):1050. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1050

46. Oliveira M, Hamilton EP, Incorvati J, Bermejo de la Heras B, Calvo E, García-Corbacho J, et al. Serena-1: Updated analyses from a phase 1 study (parts C/D) of the next-generation oral SERD camizestrant (AZD9833) in combination with palbociclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):1032. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1032
47. Serrano D, Lazzeroni M, Gandini S, Macis D, Johansson H, Gjerde J, et al. A randomized phase II presurgical trial of weekly low-dose tamoxifen versus raloxifene versus placebo in premenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet] 2013;15(3):R47. DOI: 10.1186/bcr3439
48. Damodaran S, Plourde PV, Moore HCF, Anderson IC, Portman DJ. Open-label, phase 2, multicenter study of lasofoxifene (LAS) combined with abemaciclib (Abema) for treating pre- and postmenopausal women with locally advanced or metastatic ER+/HER2– breast cancer and an ESR1 mutation after progression on prior therapies. *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):1022. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1022
49. Hamilton EP, Schott AF, Nanda R, Lu H, Keung CF, Gedrich R, et al. ARV-471, an estrogen receptor (ER) PROTACdegrader, combined with palbociclib in advanced ER+/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) breast cancer: Phase 1b cohort (part C) of a phase 1/2 study. *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):TPS1120. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.tps1120
50. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, Tolaney 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* [Internet] 2020;31(12):1709-18. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.004
51. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortés J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol* [Internet] 2020;16(12):705-15. DOI: 10.2217/fon-2020-0163

52. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. LBA76 Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). Ann Oncol [Internet] 2022;33:S1386. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.012
53. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. N Engl J Med [Internet] 2022;386(12):1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
54. 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 [Internet] 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
55. Bidard FC, et al. Circulating tumor cells-driven choice of first line therapy for HR+ HER2-metastatic breast cancer. Overall survival analysis of the phase 3 STIC CTC trial. SABCS 2022; 06-10 December; abstract GS3-09,. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-09