

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 aromataza (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.annonc.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.annonc.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].