

Tratamiento del cáncer de mama metastásico hormonosensible en primera línea

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

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Toledo. Toledo

Resumen

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

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

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

Palabras clave:

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

Abstract

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

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

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

Keywords:

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00031

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

ESTUDIO DIAGNÓSTICO, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y BIOLÓGÍA MOLECULAR

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

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

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

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

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

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

Conceptos de resistencia primaria y secundaria

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

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

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

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

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

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

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

Primera línea de tratamiento

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

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

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

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

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

PALOMA-2

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

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

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

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

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

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

MONARCH-3

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

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

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

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

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

MONALEESA-2

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

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

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

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

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

MONALEESA-7

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021 May;71(3):209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society, Inc.; 2022.
- Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: www.seom.org
- Las cifras del cáncer en España 2023. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: www.seom.org
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=6609>
- Wojtyla C, Bertuccio P, Wojtyla A, La Vecchia C. European trends in breast cancer mortality, 1980-2017 and predictions to 2025. *Eur J Cancer* 2021;152:4-17. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.026
- Las Cifras del cáncer en España 2018. Sociedad española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: www.seom.org
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikolic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37513025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
- Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(2):579-90. DOI: 10.1007/s10549-017-4529-5
- Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically Used Breast Cancer Markers Such As Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Are Unstable Throughout Tumor Progression. *J Clin Oncol* 2012 20;30(21):2601-8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.2482
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer; Version 4.2023. March 23, 2023. Available from: www.NCCN.org
- Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(2):479-86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>. DOI: 10.2214/ajr.183.2.1830479
- Podoloff DA, Advani RH, Allred C, Benson AB, Brown E, Burstein HJ, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(Suppl 1):1-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>. DOI: 10.6004/jncn.2007.2001
- Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27(Suppl 1):S215-29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>. DOI: 10.1148/rg.27si075517
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Lee CI, Gold LS, Nelson HD, Chou R, Ramsey SD, Sullivan SD. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast* 2015;24(1):3-11. DOI: 10.1016/j.breast.2014.11.009
- Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014;23(5):489-502. DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.009
- Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021 39;35:3959-77. DOI: 10.1200/JCO.2021.01392
- Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F. PARSIFAL: a randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 15):1007. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1007
- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinical-guidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im A-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- Rugo HS, Finn RS, Dieras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2019;174(3):719-29. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4
- Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im S-A, Gelmon KA, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 17): LBA1003-LBA1003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
- Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022 Oct;11(8):114. DOI: 10.1038/s41523-022-00479-x
- Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: Results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol* 2018;29:888-94. DOI: 10.1093/annonc/mdy012
- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluchi-Shimon A, Houber J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-46. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:5. DOI: 10.1038/s41523-018-007-z
- Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Tredan O, Park IH, et al. LBA15 - MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2022;33(Suppl 7):S808-S869. DOI: 10.1016/annonc/annonc1089
- Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, Park IH, Huober J, Toi M, et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist* 2020 Sep;25(9):e1346-e1354. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-16-01
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for research and treatment of

- cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365.
31. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JL, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life questionnaire module: First results from a three-country field study. *J Clin Oncol* 1996;14:2756-68. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.10.2756
 32. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1738-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
 33. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR1, HER2- advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:127-34. DOI: 10.1007/s10549-017-4518-8
 34. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:659-69. DOI: 10.1007/s10549-017-4523-y
 35. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris III HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L. LBA17_PR - Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1283-S1346.
 36. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Oaluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1541-7. DOI: 10.1093/annonc/mdy155
 37. Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil M, Beck TJ, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR1, HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169:469-79. DOI: 10.1007/s10549-017-4658-x
 38. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib 1 letrozole: Results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170:535-45. DOI: 10.1007/s10549-018-4769-z
 39. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):904-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
 40. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
 41. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: A Phase III randomized clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2022 Mar 1;28(5):851-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
 42. Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R, Lu Y-S, Tripathy D, Chow L, et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: Results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol* 2020;26;12:1758835920943065. DOI: 10.1177/1758835920943065
 43. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation, and presentation of European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2008;44:1793-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.05.008
 44. Ettl J, Im SA, Ro J, Masuda N, Colleoni M, Schnell P, et al. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies. *Breast Cancer Res*. 2020 Mar 12;22(1):27. DOI: 10.1186/s13058-020-01263-0
 45. Lu Y, Yang S, Ho YY, Ji Y. Ribociclib population pharmacokinetics and pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of neutrophils in cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2021 Aug;61(8):1054-68. DOI: 10.1002/jcph.1856
 46. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111-v118. DOI:10.1093/annonc/mdw325
 47. Goetz MP, Okera M, Wildiers H, Campone M, Grischke EM, Manso L, et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat* 2021 Apr;186(2):417-28. DOI: 10.1007/s10549-020-06029-y
 48. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, Joy AA, Verma S, Harbeck N, et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2-advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer* 2018 Sep;101:123-33. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.05.017
 49. Burris HA, Chan A, Bardia A, Beck JT, Sohn J, Neven P, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2021;125(5):679-86. DOI: 10.1038/s41416-021-01415-9