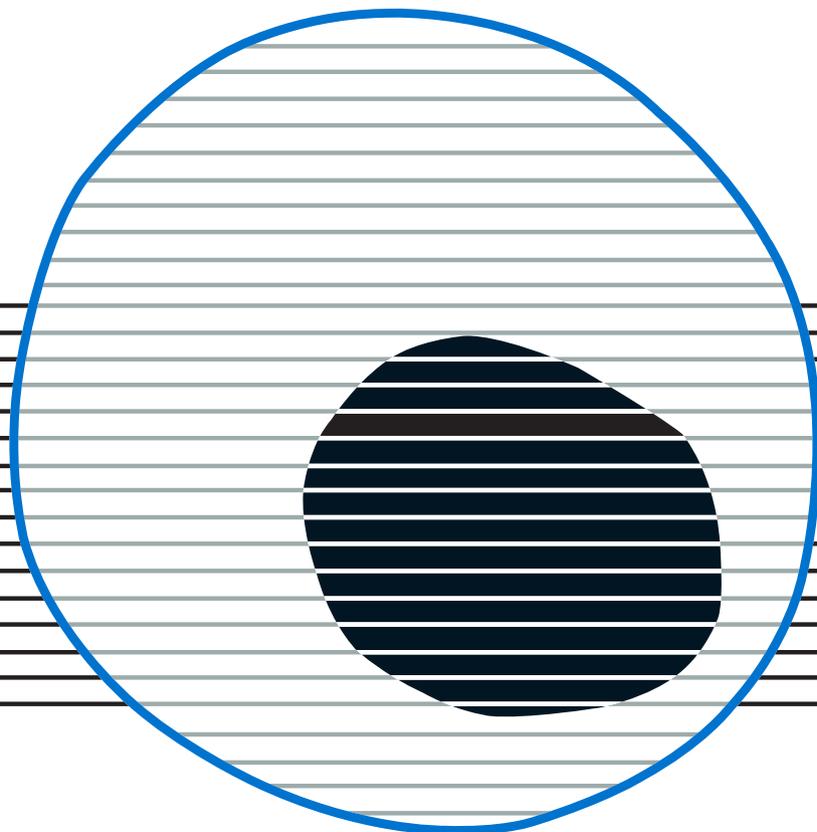


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE MAMA RECURRENTE
O METASTÁSICO (II)

VOL. 37. NÚM. 2, 2023



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

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

© Copyright 2023. ARÁN EDICIONES, S. L.

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

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

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

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

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

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

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Sumario

Vol. 37

Núm. 2

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal metastásico <i>C. García González, V. Iranzo González-Cruz</i>	57
Primera línea de tratamiento paliativo del cáncer de mama HER2+ <i>P. Pérez de Aguado Rodríguez, V. Alía Navarro, N. Martínez Jáñez</i>	69
Más allá de la primera línea del cáncer del mama metastásico HER2+ <i>C. Salvador Coloma</i>	75
Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal HER2+ <i>A. Santaballa Bertrán, J. Linares Díaz</i>	84
Oligometástasis en cáncer de mama: estrategias y perspectivas para el control local del tumor primario y de las metástasis <i>I. Blancas, M. Legerén, C. J. Rodríguez-González, M. Pérez, F. Rodríguez-Serrano</i>	92
Avances en el manejo de las metástasis cerebrales por cáncer de mama <i>C. Hinojo González, L. A. Alonso Buznego, P. Jara Martín</i>	98

revisiones en

CÁNCER

Summary

Vol. 37

No. 2

Future and clinical research lines of metastatic luminal breast cancer <i>C. García González, V. Iranzo González-Cruz</i>	57
First line of palliative treatment for breast cancer HER2+ <i>P. Pérez de Aguado Rodríguez, V. Alía Navarro, N. Martínez Jáñez</i>	69
Beyond the first line of HER2+ metastatic breast cancer <i>C. Salvador Coloma</i>	75
Future and clinical research lines of HER2+ luminal breast cancer <i>A. Santaballa Bertrán, J. Linares Díaz</i>	84
Oligometastasis in breast cancer: strategies and perspectives for local control of the primary tumor and metastases <i>I. Blancas, M. Legerén, C. J. Rodríguez-González, M. Pérez, F. Rodríguez-Serrano</i>	92
Advances in the management of brain metastases from breast cancer <i>C. Hinojo González, L. A. Alonso Buznego, P. Jara Martín</i>	98

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

Clara García González, Vega Iranzo González-Cruz

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

Palabras clave:

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

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

Resumen

Uno de los grandes avances acontecidos en los últimos años dentro del cáncer de mama luminal metastásico lo protagoniza la llegada de los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina. En la actualidad constituyen el estándar de tratamiento, en combinación con hormonoterapia en primera línea.

Gracias a la profundización en el conocimiento de la biología molecular, la investigación en este tumor no deja de crecer. Así, en caso de progresión, cada vez hay más opciones terapéuticas dirigidas a distintas dianas terapéuticas, como PI3KA o ESR1.

Por otra parte, la determinación de los mecanismos de resistencia a los tratamientos recibidos previamente nos puede guiar en la mejor decisión terapéutica. En estos momentos, son muchas las líneas de investigación abiertas, como el papel del retratamiento con inhibidores de ciclina tras la progresión, los degradadores y moduladores selectivos del receptor de estrógeno orales, el PROTAC[®], o los anticuerpos conjugados que revisaremos a continuación.

Abstract

One of the great advances in recent years in metastatic luminal breast cancer has been the emergence of cyclin-dependent kinase inhibitors. They are now the standard treatment, in combination with first-line hormonal therapy.

Thanks to the deepening knowledge of molecular biology, research on this tumor continues growing. Thus, in progression there are more and more therapeutic options directed at different therapeutic targets, such as PI3KA or ESR1.

On the other hand, the determination of the mechanisms of resistance to previously received treatments can guide us in the best therapeutic decision. Currently, there are many lines of research open, such as the role of retreatment with cyclin inhibitors after progression, selective oral estrogen receptor degraders and modulators, PROTAC[®], or conjugated antibodies, which we will review below.

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

García González C, Iranzo González-Cruz V. Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal metastásico. Rev Cáncer 2023;37(2):57-68

DOI: 10.20960/revcancer.00018

Correspondencia:

Vega Iranzo González-Cruz. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Avda. de les Tres Creus, 2. 46014 Valencia
e-mail: vegairanzo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud de primer orden, con una elevada tasa de incidencia y mortalidad específica (1). El cáncer de mama metastásico (CMM) sigue siendo una enfermedad incurable con la mejoría de la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia como principales objetivos terapéuticos.

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

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

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

TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA LUMINAL METASTÁSICO EN PRIMERA LÍNEA

La llegada de los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (iCDK) han conseguido cambiar el paradigma del tratamiento del CMM RH+/*HER2*- y suponen uno de los grandes avances que ha tenido lugar en los últimos años en este escenario. Estos fármacos son inhibidores potentes del crecimiento tumoral y supresores de la replicación de ADN; previe-

nen la entrada de las células a la fase S. Se han convertido en el estándar de tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada en este subtipo, en combinación con terapia endocrina, al conseguir un importante beneficio tanto en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), como en calidad de vida; y así queda recogido en todas las guías nacionales e internacionales de manejo: ASCO (4), ESMO (5), NCCN (6) y SEOM (7).

Mecanismo de acción de los iCDK

Las cinasas dependientes de ciclina (CDK) son importantes reguladores de la división celular y en diversos estudios preclínicos han mostrado que la falta de regulación de la ciclina D1 y CDK4/6 es un evento precoz en la patogénesis del cáncer de mama (8). Por lo tanto, el conocimiento del ciclo celular es crucial para comprender el mecanismo de acción de los iCDK4/6 en este tumor. Tanto CDK4 como CDK6 controlan la transición celular de la fase G1 a la fase S y su actividad está regulada principalmente por las ciclinas de la familia D. La mejor caracterizada es la ciclina D1, que suele estar desregulada en el CM. Con su activación, CDK4 y CDK6 fosforilan selectivamente la proteína retinoblastoma supresora de tumores (Rb) y las proteínas relacionadas p107 y p130. La proteína Rb fosforilada y parcialmente inactivada libera el factor de transcripción E2F, y permite, a su vez, la expresión de genes implicados en el control del ciclo celular y de la progresión mitótica (9). CDK 4 y 6 son altamente homólogas, y tienen funciones idénticas, fosforilando Rb en el mismo sitio. Por tanto, se requiere la inhibición de ambas para conseguir la supresión completa de la fosforilación de Rb y producir la máxima respuesta terapéutica; en este punto es donde actúan los iCDK4/6, que son sustratos de la enzima CYP3A4, y se unen al bolsillo de unión del ATP de la CDK4/6 (8-10).

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

Palbociclib

Es el primer inhibidor específico de CDK4/6 aprobado por la FDA (2015) y por la EMA (2016) para CMM RH+/HER2. El ensayo de fase III PALOMA-3 (11) estudiaba la eficacia de la combinación de palbociclib con fulvestrant en segunda línea; es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con 521 pacientes con CMM RH+/HER2-, independientemente de su estado menopáusico, cuya enfermedad había progresado durante la hormonoterapia (HT) previa, bien adyuvante (durante el tratamiento o en los 12 meses posteriores a su finalización) o como primera línea de enfermedad metastásica. El estudio alcanzó su objetivo principal, al demostrar la mejoría de la SLP en el grupo experimental (11,2 meses) en comparación con el grupo control (4,6 meses, *hazard ratio* (HR) 0,50, $p < 0,001$). De forma similar, el PALOMA-2 (12) es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que analiza la combinación de palbociclib, en este caso con un IA (letrozol) como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopáusicas con CMM RH+/HER2-, comparando con placebo + letrozol. El estudio alcanzó también su objetivo principal, al demostrar la mejoría de la SLP de forma clínica y estadísticamente significativa, con una mediana de 24,8 meses en el grupo de palbociclib frente a los 14,5 meses en el grupo control (HR: 0,576). Recientemente se han publicado los datos del análisis final a 90 meses, y se ha confirmado la mejoría en términos de SLP y tasa de respuesta objetiva (TRO), pero no en la SG (13). La principal toxicidad de este fármaco es la neutropenia (66,4 % de las pacientes en el PALOMA-2), con mínima repercusión clínica y de fácil manejo con retrasos y/o reducciones de dosis. Los estudios de calidad de vida no demuestran deterioro de esta durante el tratamiento con palbociclib.

Ribociclib

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

El ensayo MONALEESA-3 (15) estudia la combinación de ribociclib + fulvestrant frente a placebo + fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con CMM HR+/HER2- que no habían recibido ningún tratamiento hormonal previo, o bien que habían recibido como máximo una línea de HT previa para enfermedad avanzada. Con una mediana de seguimiento de 20,4 meses, el estudio logra su objetivo primario, con una SLP de 20,5 meses para el grupo de ribociclib + fulvestrant frente a 12,8 meses en el grupo control (HR: 0,593). Recientemente se han publicado los últimos datos actualizados de SG, que muestran beneficio a favor de la combinación ribociclib + fulvestrant, con una mediana de 67,6 meses con ribociclib frente a 51,8 meses en el grupo control (HR: 0,67) (16). Sin duda, se trata de datos sin precedentes en el arsenal terapéutico de estas pacientes.

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

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

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

Abemaciclib

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

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

se encuentra una diferencia de SG de más de 12 meses (mediana de SG 67,1 frente a 54,5 meses, HR: 0,754); este beneficio es consistente en los diferentes subgrupos, con un perfil de toxicidad manejable. La diarrea es el efecto adverso de mayor interés con abemaciclib (grado ≥ 2 en el 42,8 % de las pacientes), así como la neutropenia (grado ≥ 3 en el 25,4 % de las pacientes), los eventos tromboembólicos venosos (5,3 %) o la enfermedad pulmonar intersticial (3,4 %). No obstante, el beneficio de SLP de abemaciclib no se vio afectado por las reducciones de dosis o por la aparición temprana de toxicidades (24) (Tabla I).

RESISTENCIA ENDOCRINA Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN SEGUNDA LÍNEA Y SUCESIVAS

Resistencia a terapia endocrina

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

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

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

HT: hormonoterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio.

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

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

RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE CINASA DEPENDIENTES DE CICLINA

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

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

- Activación de la vía FGFR. La sobreexpresión de FGFR1 y 2 es otro potencial mecanismo de resistencia a los inhibidores de ciclinas. Su inhibición ha mostrado resensibilizar las líneas celulares *in vitro* a la hormonoterapia. Datos procedentes del estudio MONALEESA-2 mostraron que alteraciones en FGFR detectadas en ctDNA basal se correlacionaban con mal pronóstico en pacientes tratadas con ribociclib y letrozol.
- Activación de la vía PI3K/AKT/mTOR. Regula el crecimiento y la proliferación, la diferenciación, el metabolismo, la migración y la supervivencia celular. Aproximadamente el 40 % de los CM luminales presentan alteraciones en esta vía. En concreto, la mutación E542K del gen PI3KCA se ha observado al final del tratamiento con palbociclib + fulvestrant, como posible mecanismo de resistencia a fulvestrat (28).
- Pérdida de expresión de RE o receptor de progesterona (RP). ESR1 es el gen que codifica el RE. La activación de mutaciones secundarias de este gen aparece exclusivamente en el dominio de unión al ligando (estradiol), por lo que el receptor estaría constitutivamente activado, y mandaría señales de transcripción independientemente del ligando (27).
- Mecanismos inmunes (27). Es preciso profundizar en el conocimiento del entorno inmune del CM luminal, ya que los iCDK parecen aumentar la inmunogenicidad, inhiben la proliferación de linfocitos T reguladores (T-reg) (inmunosupresores) y pueden inclinar el equilibrio inmune hacia una respuesta inmune adecuada. En este sentido, el estudio PACE, presentado en San Antonio Breast Cancer 2022, que se comentará posteriormente, analiza la combinación del iCDK con un anti-PD-L1 (avelumab).

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

OPCIONES DE TRATAMIENTO ACTUAL EN SEGUNDA LÍNEA Y SUCESIVAS

¿Qué nos dicen las guías?

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

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

Como vemos, los mecanismos de resistencia a iCDK4/6 no están del todo establecidos. Existe la hipótesis de que pacientes que han progresado a iCDK + HT en primera línea podrían mantener la sensibilidad a iCDK si se modifica la HT de combinación. En este contexto, hay varias líneas de investigación actualmente que estudian la continuación del tratamiento con otro iCDK diferente. Están pendientes los resultados maduros de los ensayos: PACE, MAINTAIN, PALMIRA y post-MONARCH) (Tabla II).

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

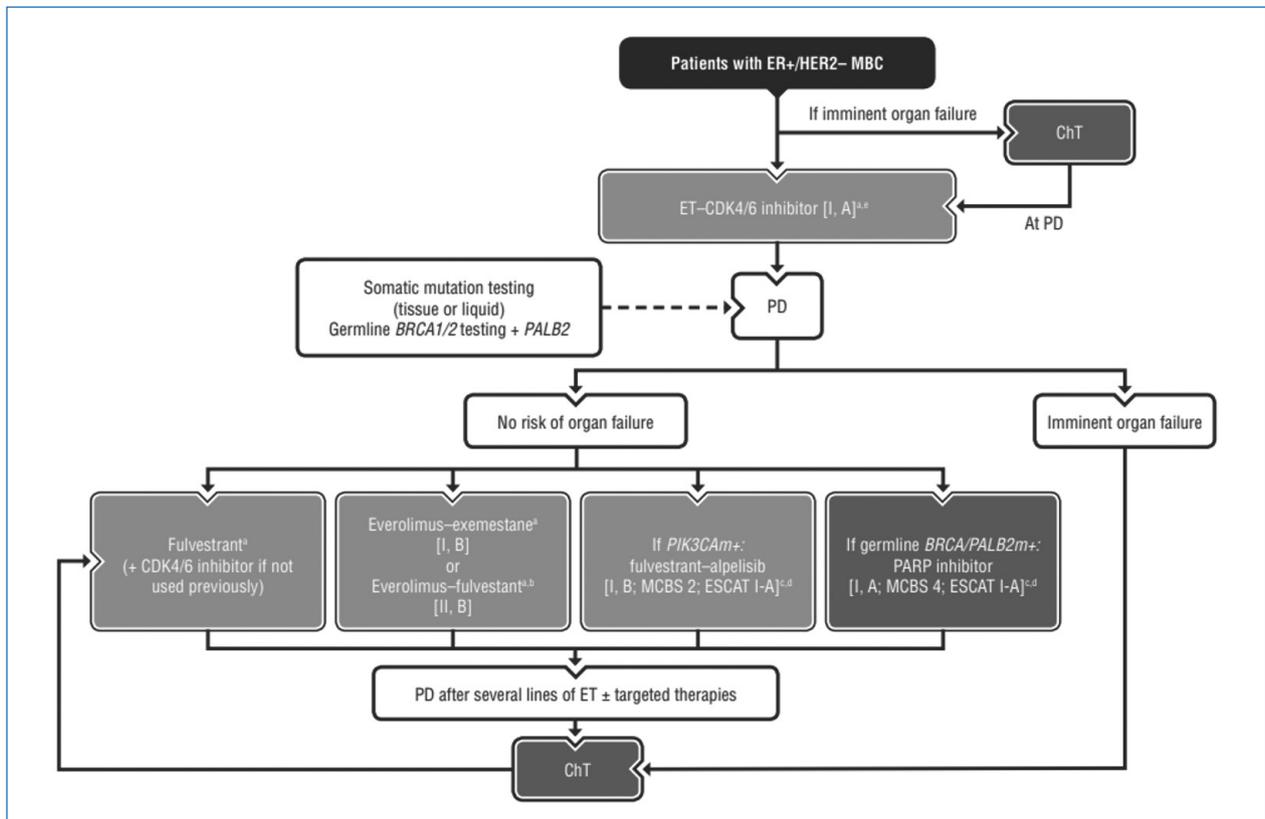


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento propuesto por la guía ESMO.

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

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

SLP: supervivencia libre de progresión.

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

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

Los ensayos PALMIRA (retratamiento con palbociclib en combinación con HT de segunda línea tras progresión a tratamiento de primera línea basado en palbociclib,

en comparación con HT sola) y post-MONARCH (tratamiento con abemaciclib + fulvestrant tras recaída o progresión de enfermedad tras tratamiento adyuvante o de primera línea con iCDK4/6 + HT) aún se encuentran en reclutamiento y pendientes de resultados.

Inhibidores de la vía PI3KCA/AKT/mTOR

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

Además, aproximadamente el 40 % de CMM RH+ alberga una mutación *PIK3CA*, lo que lleva a la hiperactivación de la vía PI3K/AKT/mTOR. La señalización de PI3K promueve el crecimiento independiente de la señalización de estrógenos de las células del CM RH+, de tal manera que se desarrolla una resistencia endocrina. Este crecimiento se inhibe mediante la adición de inhibidores de PI3K a los antiestrógenos (32). Esta hipótesis llevó a cabo al desarrollo del estudio aleatorizado SOLAR-1, que analiza el tratamiento con alpelisib (inhibidor alfa-específico de PI3K), en combinación con fulvestrant frente a fulvestrant + placebo en pacientes con CMM RH+/HER2- tras progresión a primera línea. En el subgrupo de pacientes con mutaciones activadoras en los exones 7, 9 y 20 en tejido, la mediana de SLP era 11 frente a 5,7 meses en el grupo control. En cambio, el estudio no mostró beneficio en supervivencia en pacientes *PIK3CA wild type* (33). Se han comunicado en ESMO 2020 (34) los datos de SG, con una tendencia no estadísticamente significativa al beneficio en la población con mutación *PI3K*, con una diferencia en medianas de 7,9 meses (HR: 0,86). Un aspecto muy interesante es que la detección de mutaciones por biopsia líquida era un mejor marcador del beneficio de alpelisib frente a la determinación en tejido. Sobre la base de estos resultados, el fármaco obtuvo la aprobación de la FDA y la EMA.

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

tados fueron comunicados en ASCO 2020, y se objetivó un 50,4 % de pacientes sin progresión a los 6 meses definido como clínicamente significativo de forma preestablecida si > 30 %.

La inhibición de AKT combinada con fulvestrant también parece prometedora en pacientes con enfermedad metastásica luminal resistente a HT. Capivasertib es un potente inhibidor selectivo de las tres isoformas AKT. El estudio FAKtion (36) analiza el tratamiento con fulvestrant + capivasertib en pacientes con CMM RH+/HER2- resistente a iCDK. Este estudio alcanzó su objetivo primario y mostró beneficio en términos de SLP en comparación con el brazo de placebo + fulvestrant (10,3 frente a 4,8 meses, HR: 0,58). En la actualización de datos comunicada en 2022, con una mediana de seguimiento de 58,5 meses, se objetiva una mediana de SLP de 10,3 meses frente a 4,8 meses (HR: 0,56) y SG de 29,3 meses frente a 23,4 meses (HR: 0,66) (37). El beneficio de SLP y SG asociado con capivasertib ocurrió predominantemente en pacientes que presentaban alteraciones en la vía PI3K/AKT/PTEN. En la última actualización de datos publicada, se objetiva en la población con esta vía alterada una mediana de SLP de 12,8 frente a 4,6 meses (HR: 0,44), y una mediana de SG 39,9 frente a 20,0 meses (HR: 0,46).

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

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

Quimioterapia convencional

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

Considerando la heterogeneidad del CMM RE+/HER2-, no hay un agente quimioterápico universalmente aceptado en monoterapia tras la hormonoterapia. En esta selección, es necesario tener en cuenta el perfil de toxicidad y la in-

tención del tratamiento. En caso de que se trate de una progresión indolente y de lento crecimiento, el objetivo será minimizar la toxicidad e incrementar la SLP; en este caso, la capecitabina será de elección. Por el contrario, si la progresión es rápida, buscaremos aumentar la TRO y mejorar los síntomas, por lo que podríamos valorar dobles de quimioterapia, taxanos, antraciclinas liposomales o eribulina. Asimismo, ya vemos algunos datos favorables al uso de otros tratamientos en situación de crisis visceral frente a la QT, como es el caso del RIGHT Choice (19), y optar por iniciar ICDK, por lo que muy posiblemente la opción de QT quede desbancada por tratamientos cada vez más novedosos (40).

NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO LUMINAL

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

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

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

previo, se alcanza una mediana de SLP de 8,6 frente a 2,1 meses.

Amcenestrant demostró eficacia en combinación con palbociclib en CMM RH+/HER2- después de progresión a HT previa en el estudio AMEERA-1. Tras una mediana de seguimiento de 14,8 meses, se objetivó una TRO del 11 %, y una mediana de SLP 14,7 meses. A los 12 meses, el 59,4 % de las pacientes aún permanecía con la enfermedad controlada (44).

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

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

Los perfiles de seguridad de los SERD orales son coherentes con otras terapias endocrinas. Existen estudios en curso de distintas combinaciones con SERD orales, por ejemplo, con iCDK4/6, inhibidores de mTOR, etc., así como estudios con estos fármacos en líneas previas de tratamiento en pacientes con CMM RH+/HER2-.

Los SERM son agentes antiestrogénicos que se desarrollaron para competir con el estrógeno y modular la actividad del RE al cambiar los correguladores de unión e inhibir la actividad de los factores transcripcionales dependientes del RE. Los SERM pueden clasificarse según su estructura química como trifeniletílenos (tamoxifeno y "similares al tamoxifeno"), benzotiofenos (raloxifeno, arzoxifeno), fenilindoles (bazedoxifeno, pipindoxifeno) y tetrahidronaftalenos (lasofoxifeno) (47). Lasofoxifeno y bazedoxifeno son dos

SERM que se encuentran actualmente bajo investigación. En el ensayo ELAINE-II (48) se analiza el tratamiento con lasofoxifene en combinación con abemaciclib en pacientes con CMM *ESR1* mutado tras progresión a varias líneas de tratamiento, alcanzando una mediana de SLP de 55,7 semanas, una TRO del 50 % y una mediana de duración de la respuesta de 164 días.

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

ARV-471, degradador PROTAC del receptor de estrógeno

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

Papel de los anticuerpos conjugados (ADC)

La llegada de los anticuerpos conjugados anticuerpo-fármaco ha revolucionado el arsenal terapéutico en el CM, especialmente en el subtipo triple negativo. En este contexto, el sacituzumab govitecán (anticuerpo dirigido anti-TROP-2) ha sido aprobado por la FDA recientemente para CMM triple negativo tras dos o más terapias previas. Este mismo fármaco ha mostrado eficacia en CMM RH+/*HER2*- pretratadas, en el ensayo de fase I/II IMMU-132-01 (50). TROP-2 es un transductor de señal de calcio transmembrana asociado con progresión tumoral y mal pronóstico. Se encuentra altamente expresado (aproximadamente en el 80 % de los CM).

En este contexto, se llevó a cabo el ensayo de fase III TROPiCS-02 (51), en el que se analiza el tratamiento con sacituzumab govitecán frente a tratamiento a elección del investigador en pacientes con CMM RH+/*HER2*- pretratadas. Presenta una mejoría estadísticamente significativa en su objetivo primario, alcanzando una mediana de SLP de 5,5 frente a 4 meses (HR: 0,66). A los 12 meses, el 21,3 % de las pacientes seguían sin progresar (en comparación con el 7,1 % en el grupo placebo). El beneficio se observó en todos los subgrupos (en pacientes con tres o más regímenes

de QT previos para enfermedad metastásica, pacientes con metástasis viscerales y aquellas con 65 años o más). Presenta además una mejoría en la mediana de duración de la respuesta 7,4 frente a 5,6 meses, con un perfil de toxicidad manejable y coherente con los datos previos. En ESMO 2022 se presentó una actualización de resultados tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses, alcanzando una mediana de SG de 14,4 meses frente a 11,2 meses (HR: 0,79), con un 61 % de pacientes vivas al año (en comparación con el 47 % del grupo control) (52). El análisis exploratorio confirmó la eficacia de sacituzumab govitecán en todos los niveles de expresión de TROP-2, por lo que no es necesaria su determinación para la indicación del tratamiento con este fármaco.

En el CM luminal con expresión de la proteína *HER2*, debemos conocer el trastuzumab deruxtecán. Es otro conjugado de anticuerpo y fármaco que consta de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-*HER2* vinculado a una carga útil de inhibidor de la topoisomerasa I a través de un conector escindible con estructura tetrapeptídica. Ha sido aprobado para el tratamiento del CMM *HER2*+ en segunda línea gracias a los resultados sin precedentes del ensayo DESTINY-Breast-03 (53). A diferencia de otras terapias dirigidas anti-*HER2*, se ha corroborado la eficacia de este fármaco también en tumores con baja expresión de la proteína *HER2* (conocidos como *HER2-low*), y presenta efecto citotóxico potencial contra las células tumorales vecinas que expresan heterogéneamente *HER2* gracias a su efecto *bystander*, tal y como se confirma en el estudio DESTINY-Breast-04, objetivando en esta población una SLP de 10,1 frente a 5,4 meses (HR: 0,61) y SG de 23,9 frente a 17,5 meses (HR: 0,64) (54).

Recuento de células tumorales circulantes y uso en la práctica clínica

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

en el momento del reclutamiento. Los autores de este ensayo concluyen que el recuento de CTC puede ser un biomarcador confiable para guiar la elección entre la QT y la terapia endocrina como tratamiento de primera línea en el CMM RH+/HER2-.

CONCLUSIONES

Actualmente, en el CMM RH+/HER2-, el estándar de tratamiento en primera línea es un inhibidor de CDK4/6 en combinación con la terapia endocrina, incluso en la enfermedad agresiva. La profundización en el conocimiento de la biología molecular y de los mecanismos implicados en la resistencia a estas terapias ha permitido desarrollar ampliamente el panorama del tratamiento en segundas líneas y sucesivas durante los últimos años. Es cierto que el panorama mutacional posterior a la progresión de iCDK4/6 es heterogéneo. No obstante, actualmente, se está ampliando el arsenal terapéutico en este escenario, con fármacos cada vez más dirigidos a distintas dianas terapéuticas, lo que ha permitido alargar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de estas pacientes. Así, tras la progresión, es importante conocer la presencia de mutaciones como *PI3KCA*, *AKT* o *ESR1* para poder seleccionar el tratamiento posterior.

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2020. Breast cancer estimated incidence. Mortality and prevalence Worldwide in 2020. International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> [Acceso: 16 de junio de 2021].
2. Dai X, Cheng H, Bai Z, Li J. Breast cancer cell line classification and its relevance with breast tumor subtyping. *J Cancer* [Internet] 2017;8(16):3131-41. DOI: 10.7150/JCA.18457
3. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 2015;5(10):2929-43. PMID: 26693050. PMCID: PMC4656721.

4. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* [Internet] 2021;39(35):3959-77. DOI: 10.1200/JCO.2101392
5. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* [Internet] 2021;32(12):1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
6. NCCN, National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2023. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf [Acceso: 8 de febrero de 2023].
7. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet] 2019;21(1):31-45. DOI: /10.1007/s12094-018-02010-w
8. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* [Internet] 2009;11(5):R77. DOI: 10.1186/bcr2419
9. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* [Internet] 2004;3(11):1427-38. DOI: 10.1158/1535-7163.14273.11
10. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* [Internet] 2016;18(1):17. DOI: 10.1186/s13058-015-0661-5
11. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discov* [Internet] 2018;8(11):1390-403. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0264
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* [Internet] 2016;34(Suppl 15):507. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.507
13. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with ER+/HER2- advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;08;40(Suppl 17):LBA1003.
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* [Internet] 2019;30(11):1842. DOI: 10.1093/annonc/mdz215
15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2022;386(10):942-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663
16. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol* [Internet] 2021;32(8):1015-24. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353
17. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2019;381(4):307-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765
18. Lu Y-S, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with

- HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: A phase III randomized clinical trial. *Clin Cancer Res* [Internet] 2022;28(5):851-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032
19. Lu Y-S, Bin Mohd Mahidin EI, Azim H, Eralp Y, Yap Y-S, Im S-A, et al. Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. Presented at SABCS 2022. Abstract GS1-10. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-10
 20. Dickler MN, Tolanev SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* [Internet] 2017;23(17):5218-24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
 21. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* [Internet] 2020;6(1):116-24. DOI: 10.1001/jamaoncol.20194782
 22. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet] 2017;35(32):3638-46. DOI: 10.1200/JCO2017756155
 23. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Tredan O, Park IH, et al. LBA15 MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* [Internet] 2022;33:S1384. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.009
 24. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, Masuda N, Sohn JH, Andre VAM, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist* [Internet] 2021;26(1):e53-65. DOI: 10.1002/onco.13531
 25. D'Souza A, Spicer D, Lu J. Overcoming endocrine resistance in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *J Hematol Oncol* [Internet] 2018;11(1). DOI: 10.1186/s13045-018-0620-6
 26. Cetin B, Wabl CA, Gumusay O. CDK4/6 inhibitors: mechanisms of resistance and potential biomarkers of responsiveness in breast cancer. *Future Oncol* [Internet] 2022;18(9):1143-57. DOI: 10.2217/fon-2021-0842
 27. McCartney A, Migliaccio I, Bonechi M, Biagioni C, Romagnoli D, De Luca F, et al. Mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors: Potential implications and biomarkers for clinical practice. *Front Oncol* [Internet] 2019;9:666. DOI: 10.3389/fonc.2019.00666
 28. O'Brien NA, Tomaso ED, Ayala R, Tong L, Issakhanian S, Linnartz R, et al. Abstract 4756: In vivo efficacy of combined targeting of CDK4/6, ER and PI3K signaling in ER+ breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2014;74(Suppl 19):4756. DOI: 10.1158/1538-7445.am2014-4756
 29. Mayer EL, Wander SA, Regan MM, DeMichele A, Forero-Torres A, Rimawi MF, et al. Palbociclib after CDK and endocrine therapy (PACE): A randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab for endocrine pre-treated ER+/HER2- metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet] 2018;36(Suppl 15):TPS1104. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.tps1104
 30. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuhan C, Mundi PS, Trivedi MS, Novik Y. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. Presented at ASCO 2022 Annual Meeting II. *J Clin Oncol* 2022;40,10(Suppl 17):LBA1004. DOI: 10.1200/JCO2022.40.17_suppl.LBA1004
 31. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2012;366(6):52099. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653
 32. Mayer IA, Abramson VG, Formisano L, Balko JM, Estrada MV, Sanders ME, et al. A phase Ib study of alpelisib (BYL719), a PI3K α -specific inhibitor, with letrozole in ER+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* [Internet] 2017;23(1):26-34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0134
 33. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019 May 16;380(20):1929-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
 34. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* [Internet] 2021;32(2):208-17. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011
 35. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz Borrego M, Neven P, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol* [Internet] 2020;38(Suppl 15):1006. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1006
 36. Jones RH, Carucci M, Casbard AC, Butler R, Alchami F, Bale CJ, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol* [Internet] 2019;37(Suppl 15):1005. DOI: 10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1005
 37. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet] 2022;23(7):851-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00284-4
 38. Turner N, Oliveira M, Howell S, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Results from the Phase III CAPitello-291 trial. Presented at SABCS 2022. December 6-10, 2022. Abstract GS3-04. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-04
 39. Bedard PL, Accordino MK, Cervantes A, Gambardella V, Hamilton EP, Italiano A, et al. Long-term safety of inavolisib (GDC-0077) in an ongoing phase 1/1b study evaluating monotherapy and in combination (combo) with palbociclib and/or endocrine therapy in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (BC). *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):1052-1052. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1052
 40. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747
 41. Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, Moragón S, Martínez MT, Eroles P, et al. Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) as a novel breast cancer therapy: Present and future from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* [Internet] 2021;22(15):7812. DOI: 10.3390/ijms22157812
 42. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet] 2010;28(30):4594-600. DOI: 10.1200/JCO2010.28.8415
 43. Bardia A, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier M-A, et al. Abstract GS2-02: Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. *Cancer Res*

- [Internet] 2022;82(Suppl 4):GS2-02. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-gs2-02
44. Chandarlapaty S, Linden HM, Neven P, Petrakova K, Bardia A, Kabos P, et al. Abstract P1-17-11: Updated data from AMEERA-1: Phase 1/2 study of amcenestrant (SAR439859), an oral selective estrogen receptor (ER) degrader (SERD), combined with palbociclib in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. *Cancer Res* [Internet] 2022;82(Suppl 4):P1-17-11-P1-17-11. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-17-11
 45. Jhaveri KL, Lim E, Hamilton EP, Saura C, Meniawy T, Jeselsohn R, et al. A first-in-human phase 1a/b trial of LY3484356, an oral selective estrogen receptor (ER) degrader (SERD) in ER+ advanced breast cancer (aBC) and endometrial endometrioid cancer (EEC): Results from the EMBER study. *J Clin Oncol* [Internet] 2021;39(Suppl 15):1050. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1050
 46. Oliveira M, Hamilton EP, Incorvati J, Bermejo de la Heras B, Calvo E, García-Corbacho J, et al. Serena-1: Updated analyses from a phase 1 study (parts C/D) of the next-generation oral SERD camizestrant (AZD9833) in combination with palbociclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):1032. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1032
 47. Serrano D, Lazzeroni M, Gandini S, Macis D, Johansson H, Gjerde J, et al. A randomized phase II presurgical trial of weekly low-dose tamoxifen versus raloxifene versus placebo in premenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet] 2013;15(3):R47. DOI: 10.1186/bcr3439
 48. Damodaran S, Plourde PV, Moore HCF, Anderson IC, Portman DJ. Open-label, phase 2, multicenter study of lasofoxifene (LAS) combined with abemaciclib (Abema) for treating pre- and postmenopausal women with locally advanced or metastatic ER+/HER2- breast cancer and an ESR1 mutation after progression on prior therapies. *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):1022. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.1022
 49. Hamilton EP, Schott AF, Nanda R, Lu H, Keung CF, Gedrich R, et al. ARV-471, an estrogen receptor (ER) PROTACdegrader, combined with palbociclib in advanced ER+/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) breast cancer: Phase 1b cohort (part C) of a phase 1/2 study. *J Clin Oncol* [Internet] 2022;40(Suppl 16):TPS1120. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.tps1120
 50. Kalinsky K, Diamond JR, Vahdat LT, 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* [Internet] 2020;31(12):1709-18. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.004
 51. Rugo HS, Bardia A, Tolane SM, Arteaga C, Cortés J, Sohn J, et al. TROPICS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol* [Internet] 2020;16(12):705-15. DOI: 10.2217/fon-2020-0163
 52. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. LBA76 Overall survival (OS) results from the phase III TROPICS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann Oncol* [Internet] 2022;33:S1386. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.012
 53. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2022;386(12):1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
 54. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* [Internet] 2022;387(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
 55. Bidard FC, et al. Circulating tumor cells-driven choice of first line therapy for HR+ HER2-metastatic breast cancer. Overall survival analysis of the phase 3 STIC CTC trial. SABCS 2022, 06-10 December; abstract GS3-09. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS3-09

Primera línea de tratamiento paliativo del cáncer de mama HER2+

Patricia Pérez de Aguado Rodríguez, Víctor Alía Navarro, Noelia Martínez Jáñez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Resumen

Aproximadamente un 20 % de los tumores de mama tiene sobreexpresión de HER2. Este subtipo oncológico es el de peor pronóstico y el de mayor índice de recaída. No obstante, en las últimas décadas, con la llegada de los anti-HER2 se ha modificado el paradigma vital de este grupo de pacientes. El ensayo clínico CLEOPATRA fue el estudio pivotal que estableció la combinación de trastuzumab y pertuzumab con docetaxel como la primera línea de tratamiento sistémico paliativo estándar. A pesar de no existir una clara evidencia en el momento actual, con base en los resultados de dicho estudio se recomienda una duración del tratamiento con docetaxel de seis a ocho ciclos, con posterior fase de mantenimiento con la combinación de trastuzumab y pertuzumab junto con terapia endocrina en caso de receptores hormonales positivos. En pacientes que recibieron tratamiento previo con la combinación anti-HER2 en el escenario neoadyuvante, dependiendo del intervalo libre de enfermedad, podrá considerarse la utilización de trastuzumab y pertuzumab con quimioterapia o utilizar otras opciones de tratamientos basadas fundamentalmente en esquemas con anticuerpos conjugados dirigido a HER2.

Palabras clave:

HER2+. Cáncer de mama metastásico. Trastuzumab. Pertuzumab. Anti-HER2.

Abstract

Approximately 20 % of breast cancers have HER2 overexpression, being in the past a factor of worse prognosis and highest relapse rate. However, in recent decades with the arrival of anti-HER2 drugs, the life paradigm of this group of patients has changed. The CLEOPATRA clinical trial was the major study that established the combination of Trastuzumab and Pertuzumab with docetaxel as the standard of care in first line of palliative treatment due to its results. In the absence of clear evidence or consensus, a duration of chemotherapy of six to eight cycles is recommended, with a subsequent maintenance phase with the combination of Trastuzumab and Pertuzumab, together with endocrine therapy in the case of positive hormone receptors. In patients who received prior treatment with the anti-HER2 combination in the neo/adjvant scenario, depending on the disease-free interval, the use of trastuzumab and pertuzumab with chemotherapy or other treatment options based on antibody drug-conjugate targeting HER2 may be considered.

Keywords:

HER2+. Metastatic breast cancer. Trastuzumab. Pertuzumab. Anti-HER2.

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

Pérez de Aguado Rodríguez P, Alía Navarro V, Martínez Jáñez N. Primera línea de tratamiento paliativo del cáncer de mama HER2+. Rev Cáncer 2023;37(2):69-74

DOI: 10.20960/revcancer.00037

Correspondencia:

Noelia Martínez Jáñez. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. M-607, km 9,100. 28034 Madrid
e-mail: mjnoelia@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente a nivel mundial, con aproximadamente más de 2 millones de nuevos diagnósticos en 2020 (1). Debido a la incidencia y a la prevalencia de esta enfermedad se han producido grandes avances en las últimas décadas. Este tipo de neoplasia se subdivide en diferentes grupos, dependiendo de la expresión de receptores de progesterona, de estrógenos y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), que determinan no solo el tratamiento, sino también el pronóstico de esta enfermedad.

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es un receptor transmembrana de tipo tirosina-cinasa descubierto en la década de los ochenta del siglo xx. La transmisión de señales se produce por la formación de dímeros entre HER2 y otros receptores de factores de crecimiento, predominantemente HER3. Esta unión HER2/HER3 produce la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor, lo que conlleva a la activación intracelular de cascadas de señalización, que promueven la replicación celular (2,3).

Aproximadamente un 20 % de los cánceres de mama presenta sobreexpresión de HER2, principalmente debido a la amplificación de dicho oncogén (4). Es bien conocido que dicha sobreexpresión o amplificación condiciona un peor pronóstico y un mayor índice de recaída (5). El desarrollo de terapias dirigidas frente a la inhibición de HER2 ha supuesto un gran cambio en la evolución natural de la enfermedad, con lo que se ha conseguido disminuir las recaídas en fases tempranas de la enfermedad y aumentar la supervivencia global tanto en enfermedad precoz como en la enfermedad metastásica (6-11).

Desde la aprobación de trastuzumab en 1998 por la FDA para cáncer de mama metastásico, se han desarrollado diversos agentes anti-HER2 con sus estudios correspondientes (12). Estas nuevas alternativas suman complejidad para decidir el mejor tratamiento para las pacientes. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia recogida hasta la fecha del tratamiento paliativo en primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+.

PRIMERA LÍNEA DEL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA HER2+

En las dos últimas décadas, gracias a múltiples ensayos clínicos, se ha objetivado el beneficio terapéutico de la inhibición de HER2 + en cáncer de mama HER2+. En 2001, se publicó el primer estudio pivotal que reflejaba el beneficio de la adición de trastuzumab al tratamiento estándar con quimioterapia, tanto en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) como de supervivencia global (SG)

en comparación con la quimioterapia estándar. Esta primera evidencia supuso un punto de inflexión en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo.

El mecanismo de acción de trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 recombinante humano cuyo mecanismo de acción se basa en su unión con el subdominio IV extracelular de HER2, lo que desencadena diferentes efectos antitumorales, como la inhibición de señales de transducción o el aumento de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (13,14).

El lapatinib es un anti-HER2 de administración oral que inhibe tanto el receptor HER2 como el HER1. El ensayo clínico de fase III NCIC CTG MA.31, multicéntrico y aleatorizado, en el que se comparó el trastuzumab con el lapatinib en primera línea de tratamiento junto con el taxano (15,16), 573 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir lapatinib o trastuzumab, ambos en combinación con taxano. La mediana de seguimiento fue de 21,5 meses, en la que se obtuvo una mediana de SLP de 9 meses con lapatinib frente a los 11,3 meses con trastuzumab. Es decir, la PFS de lapatinib fue inferior a la de trastuzumab (HR 1,37; IC 95 %, 1,13-1,65). Por ello, lapatinib quedó regalado y trastuzumab se quedó, junto a taxano, como primera línea de tratamiento (15).

Posteriormente, tras objetivarse el beneficio del tratamiento con trastuzumab, se desarrollaron más fármacos anti-HER2, como el pertuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 que igualmente activa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. No obstante, pertuzumab bloquea HER2 al inhibir la dimerización de HER2 con otros miembros de la familia HER (17,18). Ante esto, debido al mecanismo de acción complementario de trastuzumab y pertuzumab, comenzó a explorarse el beneficio de la combinación de ambos en estudios posteriores (19-21).

En 2020 se publicaron los resultados del ensayo clínico de fase III CLEOPATRA, estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico que incluyó 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no habían recibido tratamiento sistémico para el escenario metastásico. Las pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir placebo o pertuzumab de 840 mg en dosis de carga seguido de 420 mg en la combinación de trastuzumab 6 mg/kg intravenoso y docetaxel 75 mg/m² intravenoso cada 21 días, realizando al menos 6 ciclos de quimioterapia seguidos de una fase posterior de mantenimiento con trastuzumab y pertuzumab o trastuzumab y placebo (22). En este estudio se objetivó una mayor tasa de respuesta objetiva en el grupo experimental en comparación con la rama control (80 % frente a 69 %), con una mejoría estadísticamente significativa en la mediana de SLP (de 7 meses, aproximadamente): 18,7 meses en el grupo de pertuzumab frente a 12,4 meses en el grupo placebo (HR 0,69; IC 95 %, 0,59-0,81) y mejoría en SG, con una mediana de SG

de 57,1 meses en el grupo de pertuzumab frente a 40,8 meses en el grupo de placebo (HR 0,69; IC 95 %, 0,58-0,82). Con base en los resultados de este estudio, se estableció la combinación de taxano, trastuzumab y pertuzumab como el tratamiento paliativo estándar de primera línea, independientemente del estatus de receptores hormonales, en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo no pretratado (22-24).

El empleo de paclitaxel constituye una alternativa terapéutica válida en sustitución del docetaxel según la evidencia demostrada en el ensayo clínico PERUSE, un estudio de fase IIIb que comparó la eficacia y la seguridad de docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel, a elección del investigador, añadido a la combinación de trastuzumab y pertuzumab. Incluyó a 1436 pacientes, de las cuales el 54 % recibió docetaxel; el 41 %, paclitaxel y el 5 %, nab-paclitaxel. El grupo de pacientes tratadas con paclitaxel obtuvo una mediana de SLP de 23 meses. Las pacientes de este grupo presentaron mayor neurotoxicidad, aunque menor tasa de neutropenia febril, respecto al grupo de docetaxel (25).

Aunque en el momento actual no existe evidencia científica sólida o claro consenso sobre la duración óptima del tratamiento con quimioterapia, se recomienda mantener el tratamiento con taxano al menos durante 6 ciclos. Posteriormente, la estrategia recomendada consiste en una fase de mantenimiento con bloqueo dual de la vía HER2 con la combinación de trastuzumab y pertuzumab, junto con terapia endocrina en caso de expresión de receptores hormonales, según los resultados del estudio PERTAIN (26). En este estudio se incluyeron pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama HER2 positivo y con expresión de receptores hormonales que se asignaron aleatoriamente en dos grupos: trastuzumab con pertuzumab e inhibidor de aromatasa (letrozol o anastrozol) o trastuzumab con inhibidor de aromatasa. Se evidenció un beneficio significativo en términos de SLP en el brazo experimental con la combinación de trastuzumab, pertuzumab e inhibidor de aromatasa, con una mediana de SLP de 18,9 meses frente a 15,8 meses en el brazo control (HR 0,65; IC 95 %, 0,48-0,89). En este estudio la mitad de las pacientes recibió quimioterapia previa a la terapia endocrina, sumando evidencia al uso del bloqueo dual de HER2 con terapia endocrina como estrategia de mantenimiento terapéutico tras fase de inducción con quimioterapia.

En aquellas pacientes con comorbilidades, fragilidad, performance status deteriorado o que, como opción personal, preferían evitar el tratamiento con quimioterapia, con cáncer de mama avanzado HER2 positivo con receptores hormonales positivos, la terapia endocrina en combinación con terapia dirigida anti-HER2, como trastuzumab, trastuzumab-pertuzumab, trastuzumab-lapatinib o lapatinib, es una opción válida (26-31). Esto se vio reflejado en el ensayo clínico SYSUCC002, ensayo clínico de no inferioridad, de fase III, aleatorizado y abierto, en el cual se asignaron

de forma aleatoria 392 pacientes a recibir trastuzumab con terapia endocrina ($n = 196$) frente a trastuzumab con quimioterapia ($n = 196$). Tras un seguimiento de 30 meses, la mediana de SLP fue de 19,2 meses (IC 95 %, 16,7-21,7) en el grupo de trastuzumab con terapia endocrina frente a 14,8 meses (IC 95 %, 12,8-16,8) en el grupo de trastuzumab con quimioterapia (HR: 0,88; p no inferioridad $< 0,0001$). Por lo tanto, se objetivó la no inferioridad del tratamiento de anti-HER2 sin quimioterapia (30). A nivel del lapatinib, tenemos el ensayo clínico ALTERNATIVE, de fase III, abierto, multicéntrico y aleatorizado, en el que quería evaluarse la eficacia y la seguridad de lapatinib añadido a trastuzumab e inhibidor de aromatasa (IA) en posmenopáusicas con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales positivos. Para ello, se asignó aleatoriamente a 355 pacientes a recibir lapatinib + trastuzumab + inhibidores de aromatasa (IA) frente a trastuzumab + IA frente a lapatinib + IA. La mediana de SLP en el primer brazo fue de 11 meses (IC 95 %, 8,3- 13,8) frente a 5,7 meses (IC 95 %, 5,5-8,4) en el brazo 2 frente a 8,3 meses (IC 95 %, 5,8-11,2) en el brazo 3 (29).

En aquellos casos en los que existe contraindicación para el tratamiento con taxanos, podría considerarse una opción menos tóxica (por ejemplo, capecitabina o vinorelbina) (32).

Recada metastásica > 12 meses tras recibir tratamiento adyuvante: en aquellas pacientes que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y pertuzumab en el escenario adyuvante o neoadyuvante y que presentaron recurrencia de la enfermedad tras 12 o más meses después de haber finalizado el tratamiento, puede considerarse el tratamiento con trastuzumab-pertuzumab y taxano en primera línea de tratamiento en la enfermedad metastásica (22).

Recada metastásica < 12 meses tras recibir tratamiento adyuvante: en el caso de que el intervalo libre de enfermedad sea de 6-12 meses tras recibir tratamiento adyuvante, el manejo terapéutico debe individualizarse; en el caso de haber recibido tratamiento previo con trastuzumab en monoterapia, debería emplearse subsiguientemente la combinación de trastuzumab y pertuzumab junto con taxano. No obstante, en el caso de adyuvancia previa con la combinación de trastuzumab y pertuzumab sería preferible el empleo de una segunda línea de tratamiento establecida para el escenario metastásico (33).

Antiguamente, en este último escenario se empleaba el trastuzumab-emtansina (T-DM1). T-DM1 es un anticuerpo monoclonal conjugado que combina las propiedades anti-neoplásicas del trastuzumab asociado con un inhibidor de microtúbulos llamado emtansina (34). Esta combinación permite la liberación de emtansina directamente en aquellas células que sobreexpresan HER2, lo que permite un mayor efecto citotóxico en las células malignas (35-39). No obstante, esto se modificó tras los resultados del ensayo clínico DESTINYBreast-03, de fase III, en el cual 524 pacientes con HER2 positivo metastásicos previamente tratadas

con taxano y trastuzumab (60 % con exposición previa a pertuzumab) se asignaron aleatoriamente a recibir T-DM1 o trastuzumab-deruxtecán (T-DXd), que es un anticuerpo conjugado compuesto de un anticuerpo monoclonal y un inhibidor de topoisomerasa I. Los resultados obtenidos, con una mediana de seguimiento de 16,2 meses para el grupo de T-DXd y de 15,3 meses para el de T-DM1, fueron una mejoría significativa de SLP con el T-DXd (HR: 0,28; IC 95 %, 0,22-0,37), con un ratio de SLP a los 12 meses del 75,8 % con T-DXd frente al 34,1 % con T-DM1. A su vez se objetivó una mejoría de SG a favor de T-DXd (HR: 0,56; IC 95 %, 0,36-0,86). Por ello, T-DM1 quedó remplazada por T-DXd como segunda línea de tratamiento o como primera opción en el escenario de recaída metastásica en menos de 12 meses tras recibir adyuvancia si el paciente había recibido previamente trastuzumab y pertuzumab (40).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

En el cáncer de mama HER2+ hay múltiples estudios abiertos de los que tendremos resultados en un futuro. Entre ellos, hay que destacar el ensayo clínico DESTINY-Breast09, un ensayo clínico de fase III, abierto y multicéntrico, que evalúa la eficacia y la seguridad en primera línea de T-DXd en monoterapia o combinado con pertuzumab comparado con la primera línea estándar de tratamiento, es decir, trastuzumab y pertuzumab junto con quimioterapia (41). A su vez, se encuentran en desarrollo diferentes estudios con inhibidores de PI3K, inmunoterapia e inhibidores de ciclinas. Otra de las cuestiones por resolver en el futuro es la duración del tratamiento con trastuzumab y pertuzumab en aquellas pacientes con respuesta completa (Tabla I).

Tabla I.

Estudio	Diseño	Intervención	Resultados
NCIC CTG MA.31 (2015) <i>n</i> = 537	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado 1:1, abierto y multicéntrico	Eficacia del lapatinib frente a trastuzumab en primera línea de tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo metastásico en combinación con taxano. Brazo 1: lapatinib + taxano Brazo 2: trastuzumab + taxano	SLP 9 meses con brazo 1 frente a 11,3 meses con brazo 2 PFS de brazo 1 inferior al del brazo 2 (HR 1,37; IC 95 %, 1,13-1,65)
CLEOPATRA (2015) <i>n</i> = 808	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado 1:1, doble-ciego, controlado, multicéntrico e internacional	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico. Brazo experimental: pertuzumab (420 mg iv, cada 21 días) + trastuzumab (6 mg/kg iv, cada 21 días) + docetaxel (75 mg/m ² iv, cada 21 días durante al menos 6 ciclos). <i>n</i> = 402 Brazo control: placebo + trastuzumab + docetaxel. <i>n</i> = 406	SG de 57,1 meses en rama experimental frente a 40,8 meses (HR 0,69; IC 95 %, 0,58-0,82). Sin aumento significativo en la toxicidad
PERUSE (2019) <i>n</i> = 1436	Ensayo clínico de fase III, abierto, no aleatorizado y multicéntrico	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico Comparación de la eficacia y de la seguridad de la combinación de trastuzumab y pertuzumab con taxano a elección del investigador Brazo paclitaxel (<i>n</i> = 588) Brazo docetaxel (<i>n</i> = 775) Brazo nab-paclitaxel (<i>n</i> = 65)	SLP de 23,2 meses (IC 95 %, 19,6-25,6) en la rama de paclitaxel frente a 19,4 m (IC 95 %, 16,9-22,1) en la rama de docetaxel frente a 19,2 meses (IC 95 %, 11,7-37,1) en la rama de nab-paclitaxel Mayor tasa de neurotoxicidad en brazo de paclitaxel
PERTAIN (2017) <i>n</i> = 129	Ensayo clínico de fase II, aleatorizado 1:1, controlado, multicéntrico e internacional	Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y con estatus hormonal positivo Brazo experimental: inhibidor de aromatasa + trastuzumab + pertuzumab Brazo control: inhibidor de aromatasa + trastuzumab	Mediana de SLP de 18,89 meses (IC 95 %, 14,09-27,66) en el grupo experimental frente a 15,8 meses (IC 95 %, 11,04-18,56) en el grupo control, HR 0,65 (IC 95 %, 0,48-0,89)

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I. (cont.)

Estudio	Diseño	Intervención	Resultados
ALTERNATIVE (2017) n = 355	Ensayo clínico de fase III, abierto, aleatorizado 1:1 y multicéntrico	Eficacia y seguridad de lapatinib añadido a trastuzumab e inhibidor de aromataasa (IA) en posmenopáusicas con cáncer de mama HER2 positivo y receptores hormonales positivos Brazo 1: lapatinib + trastuzumab + IA Brazo 2: trastuzumab + IA Brazo 3: lapatinib + IA	Mediana de SLP de 11 meses (IC 95 %, 8,3-13,8) en el brazo 1 frente a 5,7 meses (IC 95 %, 5,5-8,4) en el brazo 2 frente a 8,3 meses (IC 95 %, 5,8-11,2) en el brazo 3 HR grupo 1 - grupo 2: 0,62 (IC 95 %, 0,45-0,88)
SYSUCC-002 (2022) n = 392	Ensayo clínico de no inferioridad, de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico	No inferioridad de trastuzumab + IA frente a trastuzumab + QT Brazo 1: trastuzumab con terapia endocrina Brazo 2: trastuzumab + quimioterapia	SLP fue de 19,2 meses (IC 95 %, 16,7-21,7) en el brazo 1 frente a 14,8 meses (IC 95 %, 12,8-16,8) brazo 2 (HR 0,88; p no inferioridad < 0,0001)
DESTINY-BREAST 03 (2021) n = 524	Ensayo clínico de fase III, aleatorizado 1:1, abierto y multicéntrico	Eficacia del T-DXd frente a TDM1 en pacientes con recaída metastásica en menos de 12 meses tras recibir adyuvancia si el paciente ha recibido previamente trastuzumab y pertuzumab Brazo 1: TDM1 Brazo 2: T-DXd	Ratio de SLP a los 12 meses del 75,8 %, con T-DXd frente a 34,1 % con T-DM1 SG a favor de T-DXd con una HR de 0,56 (IC 95 %, 0,36-0,86)

CONCLUSIONES

Tras analizar y revisar los estudios y la literatura médica disponibles, puede afirmarse sobre el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico HER2+ que el trastuzumab ha revolucionado el tratamiento, mejorando significativamente la supervivencia global y libre de progresión. Ha mejorado ampliamente tanto la SLP como la SG con la adición de quimioterapia basada en taxanos y pertuzumab, avalada por estudio CLEOPATRA, por lo que podemos decir que es el tratamiento de referencia para este estadiaje.

No obstante, a día de hoy hay ensayos clínicos en primera línea en los que están testándose otras opciones terapéuticas que pueden mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2+ en primera línea y cambiar el paradigma actual.

BIBLIOGRAFÍA

- Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022. DOI: 10.1155/2022/9605439
- King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985;229:974-6.
- Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The Product of the Human c-erbB-2 Gene: a 185-Kilodalton Glycoprotein with Tyrosine Kinase Activity. *Science* (1979) 1986;232(4758):1644-6.
- Nader-Marta G, Martins-Branco D, de Azambuja E. How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer. *ESMO Open* 2022;7(1):100343. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100343
- Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1936-42.
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of Women with Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol* 2010;28(1):92-8.
- Bradley R, Braybrooke J, Gray R, et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1139-50.
- Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet* 2017;389(10087):2415-29.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined with Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265-74.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of Women with Metastatic Breast Cancer by HER2 Status and Trastuzumab Treatment: An Institutional-Based Review. *J Clin Oncol* 2010;28(1):92-8.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020;31(12):1623-49.
- Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999;26:60-70.
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6(4):443-6.
- Karen A, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced

- Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1574-83. DOI: 10.1200/JCO2014.56.9590
16. Spector NL, Xia W, Burris H 3rd, et al. Study of the biologic effects of lapatinib, a reversible inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, on tumor growth and survival pathways in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:2502-12.
 17. Adams CW, Allison DE, Flagella K, et al. Humanization of a recombinant monoclonal antibody to produce a therapeutic HER dimerization inhibitor, pertuzumab. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2006;55(6):717-27.
 18. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(2):127-37.
 19. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004;5(4):317-28.
 20. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009;9(7):463-75.
 21. Dormann C. Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Current Treatment Standards and Future Perspectives. *Breast Care* 2020;15(6):570-8.
 22. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly Enhanced Antitumor Activity of Trastuzumab and Pertuzumab Combination Treatment on HER2-Positive Human Xenograft Tumor Models. *Cancer Res* 2009;69(24):9330-6.
 23. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOP-ATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(4):519-30.
 24. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
 25. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic Therapy for Patients with Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(26):2736-40.
 26. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol* 2021;32(10):1245-55.
 27. Rimawi M, Ferrero JM, de La Haba-Rodríguez J, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2826-35. DOI: 10.1200/JCO2017
 28. Johnston S, Pippet J, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor - Positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46.
 29. Johnston SR, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade with Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination with an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women with HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2020;39:79-89.
 30. Hua X, Bi XW, Zhao JL, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clinical Cancer Research* 2022;28(4):637-45.
 31. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5529-37.
 32. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475-95.
 33. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: Activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1594-600.
 34. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
 35. Kovtun YV, Audette CA, Ye Y, et al. Antibody-Drug Conjugates Designed to Eradicate Tumors with Homogeneous and Heterogeneous Expression of the Target Antigen. *Cancer Res* 2006;66(6):3214-21.
 36. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(2):347-56.
 37. Mathew J, Pérez EA. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23(6):594-600.
 38. Krop I, Winer EP. Trastuzumab Emtansine: A Novel Antibody-Drug Conjugate for HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2014;20(1):15-20.
 39. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate. *Cancer Res* 2008;68(22):9280-90.
 40. Hurvitz S, Kim SB, Chung W. Trastuzumab deruxtecan vs trastuzumab emtansine in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Result of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast 03. San Antonio Breast Cancer Symposium 2021.
 41. Tolaney S, Barroso-Sousa R, et al. Phase 3 of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without pertuzumab vs a taxane, trastuzumab and pertuzumab in first-line, human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: DESTINY-Breast 09. AstraZeneca 2021.

Más allá de la primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+

Carmen Salvador Coloma

Servicio de Oncología Médica. Hospital Lluís Alcanyís. Xàtiva, Valencia

Resumen

El cáncer de mama HER2 positivo es uno de los tumores más agresivos. Se han desarrollado muchos agentes terapéuticos nuevos que permiten una importante mejoría en el pronóstico de estas pacientes. En primera línea, el estándar de tratamiento continúa siendo el doble bloqueo asociado a un taxano. Recientemente, los conjugados anticuerpo-fármaco de nueva generación han dado lugar a unos resultados sin precedentes, y se ha establecido el trastuzumab deruxtecán como un nuevo estándar en segunda línea. A pesar de los avances en el desarrollo terapéutico, la mayoría de las pacientes presentan resistencias y finalmente recaen. La esperanza de vida disminuye con cada línea adicional de tratamiento.

En respuesta a esta necesidad, se están explorando nuevos mecanismos, agentes dirigidos y combinaciones de fármacos que tratan de modificar la historia natural del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Palabras clave:

Cáncer de mama metastásico. HER2 positivo. Segunda línea de tratamiento. Tratamiento dirigido. Trastuzumab. Anticuerpos conjugados.

Abstract

HER2-positive breast cancer is one of the most aggressive diseases. Many new agents have been developed, and the prognosis of these patients has dramatically improved. In first line, the standard of care remains dual blockade associated with a taxane. Recently, new-generation antibody-drug conjugates has led to unprecedented results, establishing trastuzumab deruxtecan as a new standard in second-line. Despite the progress in therapeutic development, most patients develop resistance and eventually relapse. Overall life expectancy decreases with each additional line of treatment.

In response to this need, new mechanisms, targeted agents and combinations are being explored to change the natural history of HER2-positive metastatic breast cancer.

Keywords:

Metastatic breast cancer. HER2-positive. Second line treatment. Targeted therapies. Trastuzumab. Antibody-drug conjugates.

La autora declara que ha recibido becas de viajes como ponente de Roche, Daiichi Sankyo, Pfizer, Pierre Fabre, Seagen, Novartis y Gsk.

Salvador Coloma C. Más allá de la primera línea del cáncer de mama metastásico HER2+.
Rev Cáncer 2023;37(2):75-83

DOI: 10.20960/revcancer.00025

Correspondencia:

Carmen Salvador Coloma. Servicio de Oncología Médica. Hospital Lluís Alcanyís Xàtiva. Carrer Xàtiva, km. 2. 46800 Xàtiva, Valencia
e-mail: salvador_carcol@gva.es

INTRODUCCIÓN

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se encuentra sobreexpresado y/o amplificado en aproximadamente el 15-20 % de los cánceres de mama (1,2). Este mecanismo anómalo de la vía HER2 confiere al tumor una mayor agresividad, facilita el crecimiento y expansión de las células tumorales, pero a su vez ofrece una oportunidad para el desarrollo y/o utilización de tratamientos dirigidos (3,4). Históricamente la sobreexpresión de este receptor se ha asociado con un incremento del riesgo de recurrencia y una peor supervivencia. Sin embargo, el pronóstico de estas pacientes ha mejorado de forma considerable como resultado del desarrollo de fármacos anti-HER2, como el trastuzumab (5,6). La habilidad de nuevos fármacos altamente activos frente a la vía HER2, junto con el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, está ofreciendo la oportunidad de alcanzar elevadas tasas de supervivencia en el entorno metastásico (2-7). El subtipo HER2 positivo está superando los resultados en supervivencia del cáncer de mama HER2 negativo (5). Debido a que el uso de tratamientos dirigidos anti-HER2 ha mejorado el pronóstico de estas pacientes, se recomienda que reciban tratamiento dirigido contra esta diana desde la primera hasta la última línea de tratamiento (8).

Hace dos décadas que con la adición de trastuzumab a la quimioterapia se mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) (3). Posteriormente, se introdujo el pertuzumab, anticuerpo monoclonal que se dirige a la superficie de la proteína del receptor HER2 evitando la formación del heterodímero HER2-HER3, la forma de señalización más activa (9). La combinación de un taxano con el doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab alcanzó, en primera línea, una supervivencia sin precedentes de 57,1 meses, basándonos en los resultados del estudio de fase III CLEOPATRA, y se considera, hasta la fecha, el tratamiento estándar en primera línea (10).

En los últimos años se han realizado importantes avances en el diseño de anticuerpos conjugados, anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosina cinasa que han permitido el desarrollo de fármacos de nueva generación que han cambiado de forma significativa el paradigma en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico (11).

SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

Para las pacientes con cáncer de mama metastásico que progresan a un tratamiento dirigido anti-HER2, se recomienda continuar con estos agentes en los regímenes subsiguientes, siempre que no exista evidencia de toxicidad clínicamente significativa (12). La decisión de conti-

nuar con el tratamiento dirigido anti-HER2 y la elección de la siguiente terapia debe basarse en una valoración individualizada de la toxicidad, la preferencia del paciente y los tratamientos previos (12).

Opciones de tratamiento para líneas tempranas

Anticuerpos conjugados

Los anticuerpos conjugados consisten en un anticuerpo monoclonal que se encuentra unido, habitualmente, a un quimioterápico (Fig. 1A). El anticuerpo reconoce el antígeno tumoral y deposita el fármaco citotóxico directamente en la célula cancerosa, reduciendo la toxicidad y mejorando la eficacia como, por ejemplo, el trastuzumab-emtansina (T-DM1) (13). El anticuerpo y el quimioterápico se encuentran unidos por un conector. El conector es una estructura crítica y puede ser de dos tipos: escindible o no escindible. Estos puntos de unión deben mantenerse estables en la circulación, pero deben ser fácilmente separables en el espacio intracelular para permitir la liberación del fármaco. Los conectores escindibles depositarán el quimioterápico mediante hidrólisis o proteólisis, mientras que en los no escindibles dependerán de la degradación del anticuerpo para soltar la carga (14) (Fig. 1B).

Para tratar de evitar las resistencias se ha desarrollado una nueva generación de anticuerpos conjugados como el trastuzumab deruxtecán (T-DXd) y el trastuzumab duocarmazina (SYD985). Son similares al T-DM1, dado que usan anticuerpos con la misma secuencia que el trastuzumab, y utilizan como diana el mismo antígeno (5). Sin embargo, tienen diferencias en la tecnología del conector que permite que se escindan bajo unas condiciones específicas y no requieren una degradación lisosomal como el T-DM1. Las cargas citotóxicas tienen diferentes mecanismos de acción y propiedades, como la permeabilidad de membrana, lo que les permite eliminar las células vecinas sin necesidad de realizar la presentación de antígeno, mejorando de forma considerable la eficacia de estos agentes (15) (Fig. 1B). Estas propiedades han permitido que estos fármacos tengan actividad en tumores que expresan bajos niveles de HER2 (definidos como tumores *HER2-low*) y permiten el tratamiento de pacientes con tumores HER2-negativos, donde también han demostrado actividad (15). El desarrollo de estos anticuerpos conjugados se considera uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en general y particularmente en el cáncer de mama HER2 positivo (16,17).

Fam-trastuzumab deruxtecán (T-DXd)

Es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a HER2,

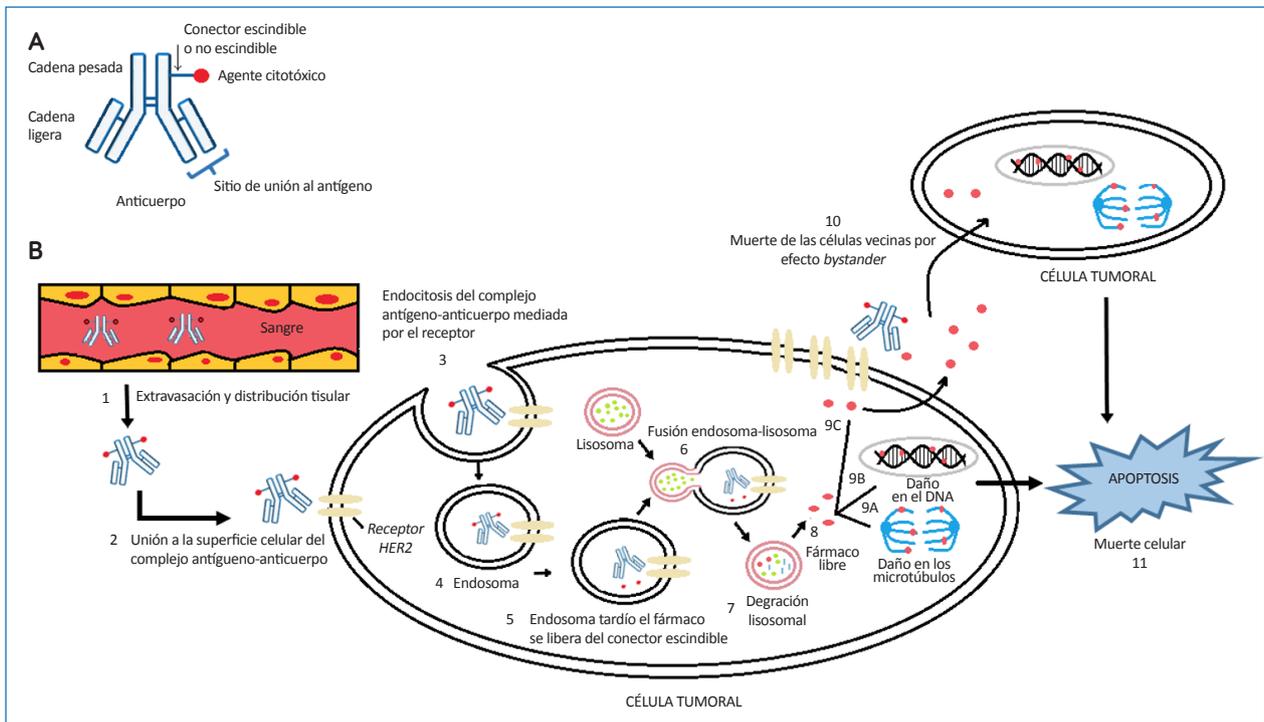


Fig. 1. A. Estructura general de los conjugados anticuerpo-fármaco. B. Mecanismo general de acción de los conjugados anticuerpo-fármaco: 1. Extravasación y distribución tisular. 2. Unión a la superficie celular del anticuerpo. 3. Endocitosis del complejo antígeno-anticuerpo mediada por el receptor. 4. Endosoma. 5. Endosoma tardío: el fármaco se libera del conector escindible. 6. Fusión del lisosoma y endosoma. 7. Degradación lisosomal: el fármaco se libera de conector escindible y no escindible. 8. Fármaco libre. 9A. Daño en los microtúbulos. 9B. Daño en el ADN. 9C. Fármaco libre activo. 10. Muerte de las células vecinas que no presentan el antígeno por efecto bystander (no todos los anticuerpos conjugados presentan esta característica). 11. Muerte celular.

unido covalentemente al deruxtecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, mediante un conector escindible (18). El inhibidor de la topoisomerasa I es permeable a la membrana celular, lo que le permite matar a las células de alrededor independientemente de la expresión de HER2; este proceso se denomina efecto *bystander* (18,19). Comparado con T-DM1, el T-Dxd se caracteriza por una mayor ratio fármaco-anticuerpo (T-Dxd 7,7:1 frente a T-DM1 3,5:1) (19). Los primeros datos con T-Dxd fueron los del estudio de fase I y mostraron resultados prometedores en pacientes muy pretratados con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, pero también en pacientes con HER2 1+ y 2+, y sin amplificación de HER2 (20). La tasa de respuesta objetiva (TRO) en 111 pacientes fue del 59,5 %, con una mediana de duración de respuesta de 20,7 meses. La toxicidad más común fue hematológica, pero cabe destacar que dos pacientes fallecieron debido a una enfermedad pulmonar intersticial (20). El estudio de fase II DESTINY-breast01 confirmó la actividad clínica del T-Dxd en las pacientes HER2 positivas resistentes a T-DM1 (Tabla I) y confirmó 5,4 mg/kg como la dosis recomendada para continuar el desarrollo en los estudios de fase III (21). Un total de 184 pacientes, con una media de seis líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica, recibieron T-Dxd a la dosis recomendada. El objetivo primario

fue la respuesta valorada por revisión central independiente con los objetivos secundarios de eficacia y seguridad (21). Los resultados actualizados con 20,5 meses de seguimiento confirmaron una TRO del 61,4 % y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 19,4 meses, con una mediana de duración de respuesta de 20,8 meses. Los efectos adversos de grado 3 más frecuentes fueron la neutropenia, anemia y náuseas. Aproximadamente un 15,2 % de las pacientes presentaron una enfermedad pulmonar intersticial y un 2,7 % (5 pacientes) fallecieron (22). Como resultado de la actividad clínica demostrada en el estudio de fase II para pacientes con resistencia a tratamientos previos, incluido T-DM1, T-Dxd fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en pacientes con carcinoma HER2 positivo metastásico que hubieran recibido al menos dos líneas previas de tratamiento (5). Los datos más relevantes de la actividad clínica del T-Dxd son los recogidos de la comparación directa con T-DM1 en el estudio de fase III DESTINY-breast03 (23) (Tabla I). Las pacientes tenían que haber recibido previamente taxano-trastuzumab y eran aleatorizadas 1:1 a recibir T-Dxd o T-DM1. Se incluyó un total de 524 pacientes. Aunque la mediana de SLP no se ha alcanzado en la rama de T-Dxd, y fue de 6,8 meses en el grupo de T-DM1, la tasa de SLP a 12 meses fue del 75,8 % frente al 34,1 %,

respectivamente (HR: 0,28; $p = 7,8 \times 10^{-22}$), y también se observó una mejor tasa de respuesta global con T-Dxd (79,7 % frente a 34 %). Los datos de supervivencia global (SG) eran inmaduros en el momento de la primera publicación, pero con una tendencia al beneficio en el brazo de T-Dxd (HR: 0,56; $p = 0,007172$). T-Dxd se asoció a la enfermedad intersticial pulmonar en un 10,5 % de las pacientes, pero no se produjeron muertes tóxicas (23).

Pacientes con metástasis cerebrales tratadas y estables podrían ser incluidas en el DESTINY-Breast03. Un análisis de subgrupos mostró que T-Dxd es activo frente T-DM1 en pacientes con historia de metástasis cerebrales (HR: 0,25; IC 95 %: 0,13-0,45). La TRO en el sistema nervioso central (SNC) fue también superior para los tratados con T-Dxd (63,9 % frente 32,8 %), lo que sugiere que T-Dxd podría ser una opción válida para pacientes con afectación del SNC

(24). Todo ello se está evaluando en multitud de ensayos clínicos que se encuentran en reclutamiento en estos momentos (DEBBRAH (25), TUXEDO (26), DESTINY-Breast12 (27)). Estos datos han cambiado el tratamiento del cáncer de mama HER2 metastásico y han posicionado, actualmente, al T-Dxd como un estándar de segunda línea en el entorno metastásico, desplazando T-DM1 a líneas posteriores (28). El estudio DESTINY-Breast03 permitió la aprobación del fármaco como tratamiento de segunda línea tras recibir un régimen anti-HER2 en la enfermedad metastásica o en el entorno adyuvante o neoadyuvante con una rápida progresión durante el tratamiento o en los 6 meses siguientes (23,29).

Con los resultados tan esperanzadores que se han obtenido en segunda línea, otros estudios se encuentran en marcha para examinar T-Dxd en primera línea, como el DESTINY-Breast07 (30) o el DESTINY-Breast09 (31) (fase III

Tabla I. Principales ensayos con trastuzumab deruxtecán y trastuzumab emtansina

Ensayo	Fase	ACC y características	Población incluida	Diseño	Resultados
Trastuzumab deruxtecán (T-Dxd)					
DESTINY-BREAST01 (21,22)	Fase II	- ACC: T-Dxd - Carga: derivado exatecán - RFA: 7,7:1	- 184 pacientes - CMM HER2+ previamente tratadas con T-DM1	- Brazo único de T-Dxd	Brazo único de T-Dxd: - TRO: 61,4 % - SLP: 19,4 m (14,1-NE) - SG: 24,6 m (23,1- NE)
DESTINY-BREAST03 (23)	Fase III	- Conector: escindible - Efecto <i>bystander</i> : sí	- 261 pacientes - 2ª línea - CMM/IR HER2+ previamente tratadas con taxano y trastuzumab	- A: 5,4 mg/kg iv T-Dxd cada 3 semanas - B: 3,6 mg/kg iv T-DM1 cada 3 semanas	T-Dxd frente a T-DM1: TRO: 79,7% frente a 34,2% SLP: NR frente a 6,8 m HR: 0,28 (0,22-0,37) SG: NR frente a NR HR: 0,56 (0,36-0,86) SG (12 m): 94,1 % frente a 85,9 %
Trastuzumab emtansina (T-DM1)					
EMILIA (40)	Fase III	- ACC: T-DM1 - Carga: DM1 - RFA: 3,5:1 - Conector: no escindible - Efecto <i>bystander</i> : no	- 991 pacientes - 2ª línea - CMM/LA HER2 + - Tratamiento previo con taxano + trastuzumab	- A: 3,6 mg/kg iv T-DM1 cada 3 semanas - B: 1000 mg/m ² vo capecitabina días 1-14 cada 3 semanas + 1250 mg vo lapatinib días 1-21	T-DM1 frente a C + L: SLP: 9,6 m frente a 6,4 m HR: 0,68 (0,55-0,86) SG: 30,9 m frente a 25,1 m HR: 0,65 (0,55-0,77)
TH3RESA (41,42)	Fase III		- 602 pacientes - CMM HER2+ - Tratamiento previo con taxano, trastuzumab, lapatinib	- A: 3,6 mg/kg iv T-DM1 cada 3 semanas - B: tratamiento a elección del investigador	T-DM1 frente a TPC: SLP: 6,2 m frente a 3,3 m HR: 0,53 (0,53-0,66) SG: 22,7 m frente a 15,8 m HR: 0,68 (0,54-0,85)
ACC: anticuerpo conjugado; T-Dxd: trastuzumab deruxtecán; RFA: ratio fármaco-anticuerpo; CMM: cáncer de mama metastásico; HER2+: HER2 positivo; T-DM1: trastuzumab emtansina; TRO: tasa de respuesta objetiva; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; IR: irreseccable; iv: intravenoso; LA: localmente avanzado; vo: vía oral.					

con tres brazos: T-DXd y T-DXd con pertuzumab comparado con el estándar en primera línea trastuzumab-pertuzumab y taxano). La eficacia del T-DXd también se está evaluando en enfermedad temprana en pacientes con enfermedad residual tras completar el tratamiento neoadyuvante DESTINY-Breast05 (32).

Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)

Es un anticuerpo conjugado humanizado anti-HER2 IgG1 donde trastuzumab se encuentra asociado a DM1 (derivado de maitasina), un inhibidor de microtúbulo; ambos se encuentran unidos mediante un conector estable no escindible (33). Precisa un lisosoma para ser procesado y, por tanto, el efecto lo tendrá únicamente en la célula tumoral. No afectará a las células vecinas debido a la impermeabilidad de membrana de sus complejos, no tendrá efecto *bystander* (34). La reducción de la expresión de HER2 deshabilita la internalización del anticuerpo y, por tanto, representará un mecanismo de resistencia al fármaco (35-36). La heterogeneidad tumoral de la expresión de HER2 también reduce el acceso de T-DM1 a las células que no expresan HER2 y puede influir en la resistencia primaria al anticuerpo conjugado (37). La ratio fármaco-anticuerpo es 3,5:1 (DM1: trastuzumab) (38). Este anticuerpo tiene el mecanismo de acción tanto del trastuzumab como del DM1. El anticuerpo trastuzumab se une al dominio IV del dominio extracelular de HER2, así como a los receptores Fc y al complemento C1q. Además, inhibe la señalización a través de la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y media la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). DM1 es el componente citotóxico que inhibe la polimerización de la tubulina; produciendo que las células se paren en la fase G2/M del ciclo celular y, en última instancia, conduce a la muerte celular apoptótica (11).

T-DM1 ha sido considerado en los últimos 10 años la mejor opción de tratamiento para las pacientes que progresan tras una primera línea de tratamiento con trastuzumab y un taxano, basándose en el estudio de fase III EMILIA (39). Las pacientes fueron aleatoriamente asignadas a recibir 3,6 mg/kg de T-DM1 cada 3 semanas o 1000 mg/m² de capecitabina los días 1 a 14 cada 3 semanas, más 1250 mg de lapatinib diario. El estudio mostró un incremento en la mediana de SLP a favor del brazo de T-DM1 de 9,6 meses frente a 6 meses (HR: 0,65; IC 95 %: 0,55-0,77; $p < 0,001$) y también un beneficio en la mediana de SG de 30,9 meses frente a 25,1 meses (HR: 0,68; IC 95 %: 0,55-0,85; $p < 0,001$). La TRO para el T-DM1 fue del 43,6 % frente al 30,8 % para el brazo control ($< 0,001$). En términos de efectos adversos se reportaron más efectos de grados 1 y 2 para la rama experimental. Trombocitopenia (12,9 %) y la elevación de transaminasas

(AST en un 4,3 % y ALT en 2,9 %) fueron los eventos de grado 3 más frecuentes asociados a T-DM1 (39). El protocolo fue modificado y se permitió el entrecruzamiento de las pacientes a T-DM1. Un total de 27 % de pacientes cruzaron a la rama experimental. En el análisis final, el objetivo primario del estudio EMILIA pudo confirmarse, y se observó un aumento de la mediana de SG de 29,9 meses frente a 25,9 meses (HR: 0,75; IC 95 %: 0,64-0,88) para la rama de T-DM1 y la rama control, respectivamente (39). El perfil de seguridad se mantuvo sin cambios, por lo que se confirmó la seguridad y la eficacia (40). T-DM1 también fue comparado con el tratamiento de elección por el investigador en el estudio de fase 3 TH3RESA en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo muy pretratadas, con una mediana de cuatro líneas previas, incluyendo trastuzumab, lapatinib y un taxano en cualquier escenario con progresión a dos o más regímenes de tratamiento dirigido anti-HER2. El estudio mostró un aumento en mediana de SLP de 6,2 meses frente a 3,3 meses (HR: 0,53; IC 95 %: 0,42-0,66; $p < 0,0001$) y una mediana de SG de 22,7 meses frente a 15,8 meses (HR: 0,68; IC 95 %: 0,54-0,85; $p = 0,0007$) (41,42). Los resultados de ambos estudios, EMILIA y TH3RESA, demostraron que T-DM1 aumenta la SLP y la SG en pacientes con cáncer de mama avanzado refractario a otras líneas de tratamiento anti-HER2 (39-42) (Tabla I). Por ello, hasta 2021 fue el tratamiento estándar en segunda línea para las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (39,40). Intentos posteriores de posicionar T-DM1 en el tratamiento avanzado de primera línea o incluso en el entorno neoadyuvante no tuvieron tanto éxito, ya que no mostraron beneficio significativo y no se utilizan en la práctica clínica habitual (43,44). Sin embargo, no ha sido así en el entorno adyuvante, el estudio KATHERINE muestra que T-DM1 disminuye el riesgo de recidiva en las pacientes con enfermedad residual tras el tratamiento neoadyuvante (45).

Alternativas de tratamiento para líneas más tardías

Para las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que presentan progresión tras un régimen con trastuzumab, T-DXd y T-DM1 existen múltiples opciones disponibles. Sin embargo, no existe una evidencia clara que nos indique la secuencia óptima de tratamiento.

Inhibidores de la tirosina cinasa (ITK)

Los ITK inhiben el crecimiento celular y se unen al dominio catalítico de la quinasa en el citoplasma de la familia HER. Los fármacos que se encuentra aprobados para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo en la actualidad son lapatinib, neratinib y tucatinib. Se diferencian en la especificidad a la proteína HER, la reversibilidad de la unión y el peso molecular (16).

Tucatinib

Es el más novedoso y probablemente el ITK más prometedo. Es altamente selectivo para el dominio cinasa de HER2 con solo una mínima inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (46). El estudio de fase II HERCLIMB combinaba tucatinib o placebo con trastuzumab y capecitabina en pacientes que habían recibido trastuzumab, pertuzumab y T-DM1 (46). Este es el primer gran ensayo que incluyó pacientes con metástasis cerebrales activas o tratadas. La mediana de SLP aumentó en la rama de tucatinib de 4,9 a 7,6 meses (HR: 0,57; IC 95 %: 0,47-0,70; $p < 0,00001$). En la población total, la mediana de SG en el brazo de tucatinib fue de 24,7 meses y 19,2 meses en el brazo de placebo (HR: 0,73; IC 95 %: 0,59-0,90; $p = 0,004$) (47). Los efectos adversos más comunes incluyeron la diarrea, la eritrodisestesia palmar-plantar, náuseas, fatiga y vómitos para el brazo de combinación de tucatinib; solo el 5,7 % de las pacientes tuvieron que suspender el tucatinib (47).

El tucatinib presenta un importante beneficio dado que atraviesa la barrera hematoencefálica. El estudio HER2CLIMB incluyó un total de 291 pacientes con metástasis cerebrales. El riesgo de progresión intracraneal o muerte disminuyó en un 68 % para el brazo experimental (HR: 0,32; IC 95 %: 0,22-0,48; $p < 0,0001$). La mediana de progresión intracraneal fue de 9,9 meses frente a 4,2 meses a favor de tucatinib. La mediana de SG fue de 18,1 meses frente a 12 meses, también a favor del brazo de tucatinib (48). Los resultados obtenidos en este estudio con tucatinib, trastuzumab y capecitabina han permitido la aprobación de la combinación. En estos momentos, es uno de los tratamientos de elección en tercera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Neratinib

Es un ITK irreversible pan-HER (actúa sobre EGFR, HER2 y HER4). El estudio de fase III NALA le da la indicación en el entorno metastásico. Las pacientes, que tenían que haber recibido al menos dos regímenes anti-HER2 previos, eran aleatorizadas a recibir capecitabina con lapatinib o neratinib (49). La SLP fue de 8,8 meses frente a 6,6 meses (HR: 0,76; $p = 0,0059$) y con una mediana de SG de 24 meses frente a 22 meses (HR: 0,88; IC 95 %: 0,72-1,07). La diarrea fue el evento adverso más frecuente. Diarrea de grado ≥ 3 en el 24 % de las pacientes que reciben neratinib con capecitabina frente a 13 % de los que recibieron lapatinib con capecitabina (49). La FDA da la aprobación al fármaco basándose en este estudio. En la paciente metastásica el papel de neratinib, en la práctica clínica habitual, en el que están aprobados otros inhibidores de la tirosina cinasa es incierto (2).

Lapatinib

Fue el primer ITK aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo e inhibe de forma reversible EGFR1, HER y HER4 (50). En combinación con capecitabina, la SLP aumentó de 4,3 meses a 6,2 meses frente a capecitabina sola (HR: 0,55). La SG pasó de 64,7 semanas a 75 semanas, pero no fue estadísticamente significativa. Se valoró en otro estudio de fase III el lapatinib en monoterapia frente al lapatinib combinado con trastuzumab tras la progresión a trastuzumab. La mediana de SLP en el brazo de combinación se prolongó de 8,1 semanas a 11,1 semanas (HR: 0,74), la SG de 9,5 meses a 14 meses (HR: 0,74). Los eventos adversos más frecuentes con lapatinib fueron diarrea, náuseas y erupción cutánea (51). También se observó una mejora en SLP en la combinación con el inhibidor de aromatasa frente a letrozol solo (52). Aunque el papel del lapatinib no se encuentra claramente definido en estos momentos podría ser una opción para líneas muy tardías (2).

Pirotinib

Es un ITK pan-HER irreversible de segunda generación (HER1, HER2 y HER4). El estudio de fase III PHOEBE comparó pirotinib con lapatinib, ambos en combinación con capecitabina. Las pacientes tenían que haber recibido tratamiento previo con trastuzumab y taxanos. La mediana de SLP fue de 12,5 meses frente a 6,8 meses para el brazo experimental y el control, respectivamente (HR: 0,39; IC 95 %: 0,27-0,56; $p < 0,0001$) (53). Pirotinib podría ser una opción de tratamiento en pacientes que han progresado a trastuzumab y quimioterapia. Sin embargo, estos estudios no han incluido pacientes politratadas con fármacos dirigidos contra HER2; el pirotinib no ha sido comparado con los anticuerpos conjugados más nuevos, como T-DXd (11).

Anticuerpos

Margetuximab

Es un anticuerpo que comparte la misma fracción variable que trastuzumab y, por lo tanto, se une al mismo epítipo del receptor HER2. Incorpora una región Fc para aumentar la activación inmune con el fin de mejorar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) que favorece un mejor reconocimiento del tumor por parte de las células *natural killer* (NK) (11). Se ha evaluado este fármaco en el estudio de fase III SOPHIA (54). Las pacientes que habían recibido dos o más líneas previas de tratamiento anti-HER2 fueron aleatorizadas a recibir margetuximab más quimioterapia o trastuzumab más quimioterapia. La SLP

mejoró con margetuximab (5,8 meses frente a 4,9 meses; HR: 0,76; $p = 0,03$), pero no demostró beneficio significativo en SG (54).

Anticuerpos conjugados

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd)

Para las pacientes que no han recibido T-DXd en segunda línea, este anticuerpo conjugado podría ser una opción en tercera línea sobre la base de la actividad publicada en el estudio de fase II DESTINY-BREAST01 (21,22) (Tabla I).

Otras opciones terapéuticas

Se recomienda continuar con los agentes anti-HER2 en los regímenes subsiguientes, siempre que no exista evidencia de toxicidad clínicamente significativa (12). Deberían considerarse estrategias basadas en trastuzumab combinado con las distintas quimioterapias, de forma secuencial, si las opciones terapéuticas comentadas previamente se han agotado, no se consideran adecuadas o no están disponibles (2). Finalmente, cabría destacar el anticuerpo conjugado trastuzumab duocarmazina (basado en trastuzumab unido mediante un conector escindible a la duocarmicina) que ha demostrado una actividad antitumoral prometedora en pacientes muy pretratadas (2). El ensayo de fase III TULIP, realizado en pacientes que habían recibido dos o más líneas previas se aleatorizaban a trastuzumab duocarmazina o el tratamiento de elección del investigador. El estudio mostró una mejoría significativa pero modesta de SLP (mediana de SLP de 7 meses frente a 4,9 meses) (55).

Enfermedad triple positiva

La enfermedad HER2 positiva es muy heterogénea y se hace más evidente su complejidad en los tumores con expresión conjunta del receptor hormonal y HER2. Esto supone aproximadamente la mitad de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (2,16). Dos estudios de fase III no han mostrado beneficio de trastuzumab con inhibidor de aromatasa en términos de SG (16). Se han realizado estudios posteriores para valorar la combinación de doble bloqueo anti-HER2 y tratamiento hormonal (2). Concretamente, la asociación de pertuzumab o lapatinib a trastuzumab más inhibidores de la aromatasa ha demostrado ser más eficaz que el bloqueo único de HER2 más terapia endocrina —estudios PERTAIN (56) y ALTERNATIVE (57)—. El estudio de fase II MonarchHER, realizado en pacientes con dos o más líneas previas de tratamiento, mostró la eficacia del inhibidor de ciclina dependiente de la quinasa 4/6 (CDK4/6) abemaciclib más fulvestrant y trastuzumab. El brazo de control era abema-

ciclib más trastuzumab o quimioterapia estándar más trastuzumab. La triple combinación demostró un beneficio significativo en SLP, con 8,3 meses frente a 5,7 meses (58).

Inmunoterapia

Los estudios del microambiente tumoral han demostrado que el mayor potencial inmunogénico lo presenta el cáncer de mama triple negativo y los subtipos HER2 positivos (2). Basándose en esto, y en el mecanismo de acción con base inmunitaria del trastuzumab, sería atractivo plantear la hipótesis de que a largo plazo las respuestas observadas con el bloqueo de HER2 podrían atribuirse a un mecanismo relacionado con el sistema inmunitario (2). En este contexto, la adición de la inmunoterapia teóricamente podría generar sinergia con los anti-HER2 y mejorar la tasa de respuestas (2). Actualmente, muchos estudios están probando esta hipótesis. Sin embargo, hasta la fecha los resultados con inmunoterapia han sido discordantes en el subtipo HER2 positivo, con algún grado de actividad en pacientes metastásicas con PD-L1, HER2 positivo (59,60), pero sin mejoría en la respuesta patológica completa en el entorno temprano (2,60).

CONCLUSIONES

En las últimas dos décadas la historia natural del cáncer de mama HER2 positivo se ha modificado por completo. Hemos sido testigos de cómo una mejor comprensión de la biología del tumor y de los mecanismos de resistencia ha mejorado el desarrollo de nuevos fármacos más específicos y potentes. El cáncer de mama HER2 positivo es un ejemplo de los subtipos más exitosos en beneficiarse de estas estrategias. Ha pasado de presentar el peor pronóstico a convertirse en uno de los mejores, con una tasa de recaída y muerte relativamente baja respecto a otros subtipos (2). Sin embargo, a pesar de esta transformación, todavía existe un número importante de pacientes que recidiva (2). En el contexto metastásico, el doble bloqueo anti-HER2 en primera línea sigue siendo la opción principal y, actualmente, T-DXd se ha convertido en el nuevo tratamiento estándar en segunda línea, que ha mejorado drásticamente el pronóstico de estas pacientes. A partir de la tercera línea de tratamiento, cada vez son más las opciones que se están desarrollando (11). Para decidir la mejor estrategia, debemos considerar la toxicidad y la eficacia de cada fármaco, así como las características clínicas de las pacientes. Sin embargo, a pesar de estos importantes avances, la mayoría de las pacientes se vuelven resistentes. En respuesta a esta necesidad, se están desarrollando nuevas opciones terapéuticas y combinaciones de ellas, con diversos mecanismos de acción, varios de los cuales hemos ido mencionando y se postulan como opciones prometedoras.

BIBLIOGRAFÍA

- Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlander N, Lewis DR, Petkov VI, et al. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the surveillance epidemiology and end results program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(4):632-41. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520
- Gion A, Trapani D, Cortés A, Valenza C, Lin N, Cortés J, et al. Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Moving Into a New Era. *Am Soc Clin Oncol Educa Book* 2022;42:82-92. DOI: 10.1200/EDBK_351222
- Slamon DJ, Leyland-jones B, Shak S, Fuchs H, Bajamonde A, Fleming T, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101
- Pérez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Sledge G, Geyer CE Jr, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32:3744-52. DOI: 10.1200/JCO2014.555730
- Escrivá de Romani E, Saura C. The change of paradigm in the treatment of HER2-positive breast cancer with the development of new generation antibody-drug conjugates. *Cancer Drug Resist* 2023;6:45-58. DOI: 10.20517/cdr.2022.52
- Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:977-84. DOI: 10.1093/annonc/mdl475
- Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28(1):92. DOI: 10.1200/JCO2008.199844
- Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:2014(6):CD006242. DOI: 10.1002/14651858.CD006242.pub2
- Metzger-Filho Q, Winer EP, Krop I. Pertuzumab: optimizing HER2 blockade. *Clin Cancer Res* 2013;19:5552-6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0518
- Swain SM, Miles D, Kim S, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
- Vega Cano KS, Marmolejo Castañeda DH, Escrivá de Romani S, Saura C. Systemic therapy for HER2-positive metastatic breast cancer: current and future trends. *Cancers* 2023;15(12):51. DOI: 10.3390/cancers15010051
- Anne F Schott, MD. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. UpToDate. 2023;87 (18). Available from: www.uptodate.com. DOI: 10.1097/01ASM.00000921968.31670b5
- Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Molecules* 2020;25(20):4764. DOI: 10.3390/molecules25204764
- Kalim M, Chen J, Wang S, Lin C, Ullah S, Liang K, et al. Intracellular trafficking of new anticancer therapeutics: antibody-drug conjugates. *Drug Des Dev Ther* 2017;11:2265-76. DOI: 10.2147/DDDT.S135571
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690
- Suppan C, Balic M. Current standards and future outlooks in metastatic Her2-positive breast cancer. *Breast Care* 2023;18:69-75. DOI: 10.1159/000528756
- Li L, Zhang D, Liu B, Lv D, J Zhai, X Guan, et al. Antibody-drug conjugates in HER2-positive breast cancer. *Chin Med J* 2021;135:261-7. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001932
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest research and development into the antibody-drug conjugate [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull* 2019;67:173-85. DOI: 10.1248/cpb18-00744
- Ogitali Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016;22:5097-108. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
- Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2019;20(6):816-26. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30097-X
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
- Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
- Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
- Hamilton EP, Bragaia VP, Yeo W, Kim SB, Bianchini G, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINY-Breast03. *J Clin Oncol* 2021;40(Suppl 16):abstr 1000. DOI: 10.1200/JCO2022.40.16_suppl.1000
- Pérez-García JM, Vaz-Batista M, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodríguez J, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol* 2023;25:157-66. DOI: 10.1093/neuonc/noac144
- Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roider-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: A single-arm, phase 2 trial. *Nat Med* 2022;28(9):1840-7. DOI: 10.1038/s41591-022-01935-8
- A Study of T-DXd in participants with or without brain metastasis who have previously treated advanced or metastatic HER2 positive breast cancer (DESTINY-B12). DESTINY-Breast12 trial. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04739761*. Phase 3. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04739761>
- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32:1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Highlights of prescribing information: Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki). US Food and Drug Administration. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov>
- Andre F, Hamilton EP, Loi S, Schmid P, Anders CK, Yu T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) combinations in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer: A phase 1b/2, open-label, multicenter, dose-finding and dose-expansion study (DESTINY-Breast07). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl S15):TPS1096. DOI: 10.1200/JCO2021.39.15_suppl.TPS1096
- Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Jiang Z, Park YH, Rimawi M, Saura C, et al. 328TiP Phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without pertuzumab vs a taxane, trastuzumab and pertuzumab in first-line (1L), human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC): DESTINY-Breast09. *Ann Oncol* 2021;32:S507-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.611
- A Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in high-risk HER2-positive participants with residual invasive breast cancer following neoadjuvant therapy (DESTINY-Breast05). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04622319*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622319>

33. Mano MS. Trastuzumab emtansine: a game changer in HER2-positive early breast cancer. *Future Oncol* 2020;16(32):2595-609. DOI: 10.2217/fo-2020-0219
34. Erickson HK, Park PU, Widdison WC, Kovtun YV, Garrett LM, Hoffman K, et al. Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res* 2006;66:4426-33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4489
35. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Dawood S, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009;15:7381-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1735
36. Sakai H, Tsurutani J, Iwasa T, Konoike Y, Sakai K, Nishio K, et al. HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA and estrogen receptor positivity predict primary resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2018;25:605-13. DOI: 10.1007/s12282-018-0861-9
37. Filho OM, Viale G, Stein S, Trippa L, Yarley DA, Mayer IA, et al. Impact of HER2 heterogeneity on treatment response of early-stage HER2-positive breast cancer: phase II neoadjuvant clinical trial of T-DM1 combined with pertuzumab. *Cancer Discov* 2021;11(10):2474-8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-1557
38. Trail PA, Dubowchik GM, Lowinger TB. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: novel targets and diverse approaches in ADC design. *Pharmacol Ther* 2018;181:126-42. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.013
39. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
40. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): A descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:732-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
41. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):689-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0
42. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): Final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):743-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3
43. Pérez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y-H, Conte Pierfranco, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results from MARIANNE. *Cancer* 2019;125:3974-84. DOI: 10.1002/cncr.32392
44. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang C-S, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant trastuzumab emtansine and pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: three-year outcomes from the phase III KRISTINE study. *J Clin Oncol* 2019;37:2206-16. DOI: 10.1200/JCO.19.00882
45. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, EP Mamounas, Untch M, et al; KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
46. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609
47. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz SA, Loi S, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2022;33(3):321-9. DOI: 10.1016/jannonc.2021.12.005
48. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus Trastuzumab and Capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2610-9. DOI: 10.1200/JCO.20.00775
49. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen S-W, Hurvitz SA, et al; NALA Investigators. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III NALA Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3138-49. DOI: 10.1200/JCO.20.00147
50. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15(9):924-34. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0181
51. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2585-92. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6725
52. Johnston S, Pippen J Jr, Pivot X, Lichitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.3734
53. Xu B, Yan M, Ma F, Hu X, Feng J, Ouyang Q, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): A multicentre, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:351-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30702-6
54. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al; SOPHIA Study Group. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):573-84. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7932
55. Saura Manich C, O'Shaughnessy J, Aftimos PG, Mulder R, Koper N, Turner N, et al. LBA15 primary outcome of the phase III SYD985002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1288-S346. DOI: 10.1016/jannonc.2021.08.2088
56. Rimawi M, Ferrero J-M, de la Haba-Rodríguez J, Poole C, de Placido S, Kent C, et al; PERTAIN Study Group. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(28):2826-35. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7863
57. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: updated results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2021;39(1):79-89. DOI: 10.1200/JCO.20.01894
58. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, Hilton JF, Troso-Sandoval TA, Ricci F, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard of care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):763-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30112-1
59. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Hui R, Curigliano G, et al; International Breast Cancer Study Group, the Breast International Group. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):371-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30812-X
60. Huober J, Barrios CH, Niikura N, Lambertinici C, Restuccia E, Zhang H, et al. VP6-2021: IMpassion050: A phase III study of neoadjuvant atezolizumab + pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy (neoadj A + PH + CT) in high-risk, HER2-positive early breast cancer (EBC). *Ann Oncol* 2021;32(8):1061-2. DOI: 10.1016/jannonc.2021.05.800

Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal HER2+

Ana Santaballa Bertrán, Julio Linares Díaz

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Resumen

El cáncer de mama HER2 positivo es una entidad biológica muy heterógena. Parte de esta heterogeneidad se debe al estatus del receptor de estrógeno (RE). Los datos de los estudios de neoadyuvancia con quimioterapia y bloqueo HER2 avalan la hipótesis de que el estatus del RE influye en la respuesta al bloqueo HER2, ya que todos los estudios muestran tasas de respuestas completas patológicas inferiores en los tumores HER2 positivos con RE positivos comparadas con las que se obtienen en los tumores con RE negativos. A pesar de la escasa sensibilidad a la quimioterapia que vemos en neoadyuvancia y a las diferencias biológicas conocidas, las recomendaciones de tratamiento para los tumores luminales HER2 positivos siguen siendo la quimioterapia combinada con terapia anti-HER2.

En esta revisión detallamos las principales estrategias de investigación centradas en los tumores luminales HER2, que se centran en el desescalado de la quimioterapia y en el bloqueo conjunto de la vía HER2 y de la vía del RE. Para ello utilizan el bloqueo HER2 más efectivo (doble bloqueo, introducción de nuevas terapias anti-HER2) y las mejores terapias para el bloqueo de la vía endocrina (introducción de ciclinas o inhibidores de PI3K combinados con terapia endocrina).

Palabras clave:

Cáncer de mama.
HER2. Luminal.

Abstract

HER2-positive breast cancer is biologically very heterogenous. Hormone receptor (HR) status might be responsible of this heterogeneity. Data from neoadjuvant trials with chemotherapy and HER2 therapy support the hypothesis that, in HER2-positive tumours, the HR status influences response to anti-HER2-based therapy. In all of these studies the rate of pathological complete responses is lower in HR positive tumors than in HR negatives ones. However, current guidelines are the same for tumors with HR positive and HR negative and include chemotherapy in the treatment, although luminal HER2-positive tumors respond less to chemotherapy.

In this paper, we review the most important clinical trials in luminal HER2-positive tumours. De-escalate chemotherapy and targeting simultaneously HER2 and HR pathway, using the best HER2 blockade (dual blockade, new drugs) and the best endocrine therapies (introducing cyclines or PI3K inhibitors) are the main strategies to test in these trials.

Keywords:

Breast cancer. HER2.
Luminal.

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

Santaballa Bertrán A, Linares Díaz J. Futuro y líneas de investigación clínica del cáncer de mama luminal HER2+. Rev Cáncer 2023;37(2):84-91

DOI: 10.20960/revcancer.00028

Correspondencia:

Ana Santaballa Bertrán.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: santaballa_ana@gva.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama luminal HER2+ representa el 10 % de los casos de cáncer de mama. En estos tumores, la coexpresión de los receptores hormonales y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 activa mecanismos interactivos que influyen en la señalización celular y afectan a la respuesta del tumor a terapias dirigidas que actúan tanto en la vía de HER2 como en la de los receptores hormonales (Fig. 1).

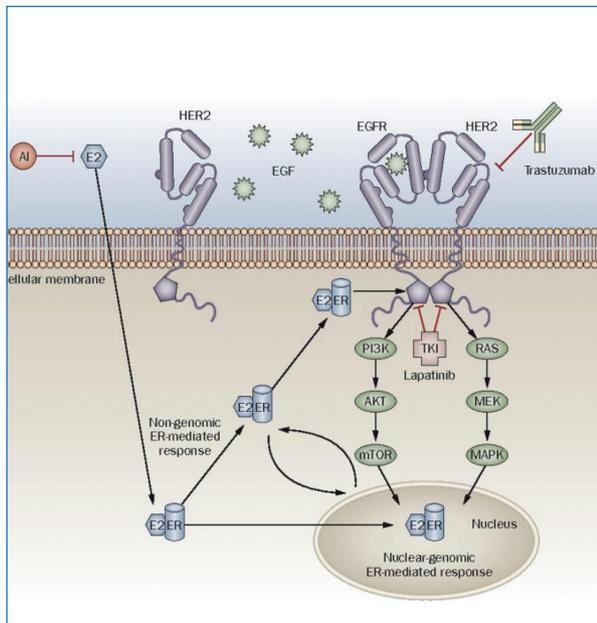


Fig. 1. Interacción entre la vía HER2 y la del RE (1).

¿ES EL CÁNCER DE MAMA LUMINAL HER2+ UNA ENTIDAD DIFERENTE?

Desde la perspectiva biológica, los tumores HER2 presentan distintos niveles de heterogeneidad en cuanto a la intensidad de expresión de los receptores hormonales. Analizando los subtipos moleculares intrínsecos, el 66 % son de tipo luminal A o B en los tumores RH+ / HER2+, lo que indica una dependencia del RE. Sin embargo, alrededor del 75 % de los tumores HR- / HER2+ son HER2 enriquecidos, mientras que solo el 10 % corresponden a tumores luminales A o B (2).

Asimismo, el microambiente inmunológico a nivel tumoral puede variar de acuerdo con la expresión de los RH en los tumores HER2. El estudio realizado por Dieci y cols. mostró que los niveles de TILS (*tumor infiltrating lymphocytes*) son inferiores en tumores HER2+, que también expresan receptores hormonales, en comparación con los tumores RH- / HER2+ (3). Griguolo y cols. realizaron una caracterización del microambiente inmune y la dinámica de respuesta al tratamiento neoadyuvante con lapatinib-trastuzumab en pacientes del estudio PAMELA. Evaluaron la composición, la distribución espacial y la actividad inmune en los subtipos HER2+ con RH positivo o negativo. En la muestra analizada, la densidad de células inmunitarias era significativamente mayor en los tumores RH- en todas las ubicaciones del estroma peritumoral y se identificó una diferencia en los niveles de TILS a los 15 días de tratamiento en la población RH- (4).

Los resultados de Barroso-Sousa y cols. demostraron que los diferentes subtipos de cáncer de mama presentan una carga tumoral mutacional variable, que es mayor para los tumores HR- / HER2- que para los tumores HR+. La alta carga tumoral mutacional se asoció con una mayor expresión de neoantígenos, una mayor infiltración de linfocitos y una mejor respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario (5).

Por último, otra diferencia genética asociada a la expresión de RH es la mutación en el gen *PIK3CA*. Según el estudio de Guarneri y cols., esta mutación es más frecuente en tumores RH+ que en tumores RH- (23,5 % frente a 17,4 %, $p = 0,057$). En cuanto a los subtipos moleculares, la mutación *PIK3CA* es más común en el subtipo luminal A (22/86, 26 %) y en el subtipo HER2 enriquecido (49/232, 21 %). Aunque la mutación de *PIK3CA* no demostró ser un factor pronóstico en el estudio ShortHER, los pacientes con esta mutación que presentan el subtipo molecular HER2 enriquecido tuvieron una mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con los pacientes *PIK3CA wild type* (6).

Estas diferencias biológicas confieren un patrón pronóstico distinto y proporcionan una sensibilidad diferente al tratamiento. En los estadios tempranos de la enfermedad HER2+, los pacientes RH+ presentan un mejor pronóstico a cinco años de seguimiento en comparación con los tumores RH-. No obstante, los tumores RH+ tienen un mayor riesgo de recaída (7).

Estas diferencias biológicas confieren un patrón pronóstico distinto y proporcionan una sensibilidad diferente al tratamiento. En los estadios tempranos de la enfermedad HER2+, los pacientes RH+ presentan un mejor pronóstico a cinco años de seguimiento en comparación con los tumores RH-. No obstante, los tumores RH+ tienen un mayor riesgo de recaída (7).

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER DE MAMA LUMINAL HER2+

Se ha demostrado de manera consistente en diferentes estudios que los tumores RH+ / HER2+ presentan una menor respuesta patológica completa (RPC) al tratamiento neoadyuvante en comparación con las variantes RH negativo. En los tumores con RH+ la tasa de RPC no supera el 50 % en los estudios con mayores tasas de respuesta, mientras que en los tumores con RE- puede llegar a superar el 80 % en los estudios que combinan quimioterapia y doble bloqueo anti HER2 (Tabla I).

Esta variabilidad en la evolución clínica también se ha evidenciado en el escenario metastásico y con la utilización de diferentes tratamientos anti-HER2.

Tabla I. Diferencias en tasa de RPC tras tratamiento neoadyuvante con terapia anti-HER2 según estado de RH (8-16)

	Ensayo clínico	Terapia anti-HER2 utilizada	RPC en tumores RH+	RPC en tumores RH-
Quimioterapia + terapia dual anti-HER2	NeoSphere (8)	Pertuzumab + trastuzumab	26 %	63 %
	NeoALTO (9)	Lapatinib + trastuzumab	42 %	61%
	CALGB 40601 (10)	Lapatinib + trastuzumab	42 %	77 %
	CHERLOB (11)	Lapatinib + trastuzumab	36 %	59 %
	TRYPHAENA (12)	Pertuzumab + trastuzumab	46-50 %*	65-84 %*
	NSABP B-41 (13)	Lapatinib + trastuzumab	55 %	70 %
	TRAIN-2 (14)	Pertuzumab + trastuzumab	51-55 %	84-89 %
Terapia dual anti-HER2 sin quimioterapia	NeoSphere (8)	Pertuzumab + trastuzumab	5,9 %*	27,3 %*
	TBCRC-006	Lapatinib + trastuzumab (+ TE si RH+)	21 %*	36 %*
	PAMELA (16)	Lapatinib + trastuzumab (+ TE si RH+)	18,2 %*	43,2 %*

*Respuesta completa en la mama.

El estudio CLEOPATRA fue un ensayo de fase III, aleatorizado y doble ciego que comparó el tratamiento de primera línea con pertuzumab/placebo en combinación con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2+. La terapia combinada con pertuzumab mejoró significativamente la SG, la SLP y la duración de la respuesta al tratamiento. Este beneficio era más pronunciado en las pacientes con tumores RH- / HER2+ que en las pacientes RH+ / HER2+ tanto en SG (HR 0,61 frente a 0,71) como en SLP (HR 0,64 frente a 0,73) (17).

El estudio PERUSE fue un ensayo de fase IIIb, multicéntrico, abierto y de una sola rama que evaluó la seguridad y la tolerabilidad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano (docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel) como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o con recidiva local. Con una mediana de seguimiento de 5,7 años, demostraron que la mediana de supervivencia global en las pacientes con tumores con RH+ era de 66,7 meses (62,4-77,3) en comparación con 60,2 meses (52,3-67,7) en las pacientes con tumores con RH- (18).

El estudio NALA fue un ensayo de fase III, aleatorizado, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de neratinib con capecitabina frente a lapatinib con capecitabina en mujeres con cáncer de mama avanzado HER2 positivo que habían recibido previamente tratamiento con trastuzumab y taxanos. Los análisis de SLP según el estado del RH mostraron un mayor beneficio de la combinación con neratinib en las pacientes HR- (6,97 frente a 4,17; HR = 0,42, 0,308-0,570) que en las pacientes HR+ (5,09 frente a 5,91; HR = 1,084, 0,841-1,398) (19).

Por otra parte, el estudio SOPHIA era un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto que comparó la combinación de margetuximab con quimioterapia contra trastuzumab con quimioterapia en pacientes que habían progresado a 2 o más líneas de tratamiento anti-HER2 y a 1-3 líneas de tratamiento de enfermedad avanzada. Los objetivos secuenciales primarios del estudio fueron la SLP y la SG. Margetuximab mejoró la SLP, con una reducción del riesgo relativo del 24 % (5,8 frente a 4,9 meses, HR = 0,76), y también se observó beneficio en la supervivencia global (21,6 frente a 19,8 meses, HR = 0,89). El análisis por subgrupos según el estado del RH demostró que no había beneficio de la combinación con margetuximab en la población RH+ con una HR = 0,88 (0,64-1,19) (20).

Finalmente, el estudio KATE-2 era un ensayo de fase II, aleatorizado, multicéntrico y doble-cego que comparaba la combinación de T-DM1 con atezolizumab/placebo en pacientes con cáncer de mama HER2+ que habían recibido tratamiento previo con trastuzumab y taxanos. La mediana de SLP para la combinación con atezolizumab fue de 8,2 meses frente a 6,8 meses con placebo, aunque el análisis por subgrupos no mostró beneficios estadísticamente significativos según el estado de HR o PDL1 (21).

Además de la variabilidad en la respuesta al tratamiento, la variabilidad en la expresión de los receptores hormonales también tuvo impacto en la presentación y en la evolución clínica. Las pacientes con tumores RE+ / HER2+ presentan una menor probabilidad de presentar una recaída a nivel óseo y mayor probabilidad de presentar una recaída a nivel cerebral que con los tumores RE- / HER2+.

En un análisis retrospectivo de Darlix y cols, en el que se incluyeron 16 703 pacientes con cáncer de mama metastásico, la incidencia acumulada de metástasis de SNC a los 12 meses tras el diagnóstico metastásico inicial era de 16,8 % (IC 95 %, 15,0-18,8) para los tumores RH+ / HER2+ y de 32,4 % (IC 95 %, 29,7-35,4) para los tumores RH- / HER2+. Esta incidencia acumulada se mantuvo con una diferencia similar a los 24 meses, con un 29,2 % (IC 95 %, 26,8-31,8) y un 49 % (IC 95 %, 45,7-52,5), respectivamente. La proporción de pacientes que presentaba metástasis cerebrales al diagnóstico de la enfermedad avanzada también difería según el estado del receptor hormonal, con un 9,2 % de las pacientes HR+ / HER2+ y un 17,0 % de las pacientes HR- / HER2+ (22).

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA LUMINAL HER2+

En la actualidad, las guías clínicas incluyen el uso de terapia endocrina y preferiblemente el doble bloqueo anti-HER2 como una opción del tratamiento de mantenimiento en cáncer de mama metastásico tras una inducción con quimioterapia (23,24).

Dada la escasa quimiosensibilidad que muestran los tumores RE+/HER2-, desescalar la quimioterapia y revertir mecanismos de resistencia al bloqueo HER2 han sido los pilares en los que se basan las líneas de investigación en el cáncer de mama luminal HER2 y que detallamos a continuación.

Enfermedad avanzada

Terapia hormonal y doble bloqueo anti-HER2

Las preguntas clínicas planteadas en este contexto fueron si el doble bloqueo combinado con hormonoterapia era mejor estrategia que lo que conseguíamos con hormonoterapia y bloqueo con un solo fármaco y si sería posible desescalar la quimioterapia y tratar a estas pacientes solo con terapia hormonal y bloqueo HER2.

El estudio PERTAIN evaluó la terapia dual anti-HER2 con trastuzumab-pertuzumab en combinación con anastrozol (rama A) frente al tratamiento con trastuzumab en combinación con anastrozol (rama B). Los pacientes podían recibir quimioterapia de inducción con paclitaxel o docetaxel antes del inicio de la terapia endocrina según el criterio del investigador. La mediana de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar (ITT) fue superior en la rama del doble bloqueo frente a la rama de trastuzumab (21 meses frente a 16 meses, HR = 0,7; IC 95 %, 0,5-0,9, $p = 0,06$). También fue superior en el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia de inducción (25).

El estudio ALTERNATIVE era un estudio de fase III que evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con un inhibidor de aromatasa (IA) en combinación con trastuzumab, lapatinib o ambos. El estudio alcanzó su objetivo primario. Demostró una SLP superior en la combinación con doble bloqueo anti-HER2 con IA frente al tratamiento con trastuzumab y IA (11 frente a 5,6 meses; HR = 0,62, 0,45-0,88; $p = 0,0063$) (26).

El estudio SYSUCC-002 era un estudio de fase III, abierto, aleatorizado, de no inferioridad, que comparaba el tratamiento con trastuzumab en combinación con terapia endocrina o quimioterapia. Aunque hubo un beneficio de SLP con una mediana de 19,2 frente a 14,8, respectivamente, esta no fue estadísticamente significativa (HR = 0,88; 0,71-1,09). El estudio cumplió su objetivo de no inferioridad y además demostró una menor prevalencia de toxicidad en la rama de combinación con terapia endocrina (27).

Asimismo, el estudio PERNETTA era un estudio de fase II que valoró el impacto en SG del tratamiento en primera línea con trastuzumab con pertuzumab asociado a terapia endocrina o quimioterapia, ambas ramas seguidas de tratamiento con T-DM1 a la progresión. Aunque la rama de combinación con terapia endocrina presentó una SLP inferior en primera línea, la SG a 2 años fue similar para los dos grupos con 76,2 % (68,4-82,9), asociando un perfil menos tóxico, pero sin impacto en la calidad de vida durante la primera línea de tratamiento (28).

Aunque estos datos sugieren que podrían utilizarse esquemas sin quimioterapia en este subtipo de cáncer de mama, las guías clínicas todavía siguen recomendando su uso en la mayoría de pacientes.

Combinaciones con terapias dirigidas que puedan revertir la resistencia al bloqueo anti-HER2

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de ciclina y bloqueo de HER2

Existen datos preclínicos que demuestran que la ciclina D1/CDK4 media en parte la resistencia a la terapia dirigida anti-HER2 y que puede ser revertida con el uso de inhibidores de CDK4/6. La inhibición de CDK4/6 no solo suprime la fosforilación de Rb, sino que también reduce la fosforilación de TSC2 y, por lo tanto, atenúa parcialmente la actividad de mTORC1. Todo este proceso conlleva a una inhibición de la vía de las cinasas para EGFR y re sensibiliza al tumor para la terapia anti-HER2. Utilizando modelos murinos transgénicos, Goel y cols. demostraron que el tratamiento con inhibidores de CDK4/6 sensibiliza los xenoinjertos tumorales derivados de pacientes al tratamiento anti-HER2 y retrasa la recidiva tumoral en modelos transgénicos de cáncer de mama HER2+ (29). Estos datos

son comparables con los obtenidos de modelos preclínicos tanto del trabajo de Finn y cols. como de Witkiewicz y cols., que demostraron actividad de la inhibición de ciclinas cinasas 4/6 en líneas celulares HER2+, por lo que esta combinación puede ser útil en líneas posteriores del tratamiento de la enfermedad avanzada (30,31).

Los estudios monarchHER y PATRICIA son una prueba de concepto para demostrar que los datos preclínicos se confirman.

El estudio monarchHER era un estudio de fase II que evaluó el tratamiento con abemaciclib junto a trastuzumab con o sin fulvestrant (ramas A y B, respectivamente) frente a trastuzumab con quimioterapia habitual (rama C) en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2+ que hubiesen recibido al menos dos líneas de tratamiento anti-HER2. Este estudio fue positivo para su objetivo primario de supervivencia libre de progresión, con una mediana de 8,3 meses con el tratamiento de trastuzumab con fulvestrant frente a 5,7 meses con el tratamiento con trastuzumab y quimioterapia. No se observaron diferencias en supervivencia libre de progresión entre el tratamiento con trastuzumab en monoterapia o asociado a quimioterapia (32).

El estudio PATRICIA era un estudio de fase II prospectivo, abierto, multicéntrico, que evaluaba la combinación de palbociclib en combinación con trastuzumab en cáncer de mama avanzado HER2 en pacientes que habían recibido 2-4 líneas de tratamiento anti-HER2 previas. El estudio tenía tres cohortes. La cohorte A, que incluía pacientes con receptores de estrógenos (RE) negativos; la cohorte B1, con RE positivos, y la cohorte B2, con RE positivos y además asociaba tratamiento con letrozol. Se utilizó la plataforma PAM50 para determinar el subtipo intrínseco (*basal-like*, HER2-E, luminal A y B, *normal-like*). Se reclutaron 71 pacientes ($n = 15$ en la cohorte A y 28 en cada cohorte B). La mediana de seguimiento fue de 42,3 meses (IC 34,7-54,8). La tasa de supervivencia libre de progresión a los 6 meses (SLP6) en las cohortes A, B1 y B2 fue del 33,3 % (5/15), 42,8 % (12/28) y 46,4 % (13/28), respectivamente. La mediana de la SLP fue de 4,2 meses (IC 95 %, 0,7-6,7) en la cohorte A; de 6,0 meses (IC 95 %, 4,0-10,6) en la cohorte B1 y de 5,1 meses (IC 95 %, 3,7-9,1) en la cohorte B2. La enfermedad de tipo luminal, definida por la plataforma PAM50, se asoció con una SLP más larga en comparación con la enfermedad no luminal (10,6 frente a 4,2 meses; *hazard ratio* ajustado [HR] = 0,34; $p = 0,007$), pero no con mejor supervivencia global en comparación con la enfermedad no luminal (34,3 frente a 26,1 meses; HR ajustado = 0,753; $p = 0,365$) (33).

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de PI3KCA y terapia anti-HER2

La vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) es una vía intracelular activada en respuesta a la señalización del crecimiento,

como el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y otras cinasas. Hace tiempo que se reconoce que la activación anormal de PI3K es uno de los principales impulsores oncogénicos del cáncer de mama, incluido el subtipo HER2+. Las mutaciones activadoras somáticas en el gen que codifica la subunidad catalítica alfa de PI3K (PIK3CA) están presentes en aproximadamente el 30 % de los tumores HER2+ en etapa temprana y generan resistencia terapéutica a múltiples agentes dirigidos contra HER2. Esta resistencia contra las terapias HER2 se ha demostrado tanto en modelos *in vitro* como en modelos *in vivo* tanto con anticuerpos monoclonales como con inhibidores de tirosina-cinasa (34).

El estudio B-PRECISE-01 es un ensayo clínico de fase Ib que incluye 62 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ con mutación de *PIK3CA* que hayan recibido al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico. El estudio utiliza el inhibidor oral de *PIK3CA*, llamado MEN1611, en dos ramas: la primera, con la combinación de MEN1611 con fulvestrant y trastuzumab; la segunda, con la combinación de MEN1611 y trastuzumab. Los resultados preliminares actualizados en el congreso SABCS 2022 son sugestivos de actividad antitumoral importante, con respuestas parciales del 33,3 % y del 34,6 %, así como de enfermedad estable, del 40 % y del 65,4 %, para la primera y la segunda rama, respectivamente. Los datos preliminares reportaron una tasa de efectos adversos en torno al 20 % (35).

El estudio ALPHABET actualmente se encuentra reclutando pacientes para comparar la combinación de trastuzumab y alpelisib con o sin quimioterapia (vinorelbina, eribulina y capecitabina) en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 con mutación en *PIK3CA* (36).

En la búsqueda de lograr resultados óptimos y esquemas de administración mejor tolerados para los pacientes, están llevándose a cabo diversos estudios comparativos entre inhibidores de tirosina-cinasa. Entre ellos, destaca un ensayo clínico que evalúa la combinación de tucatinib junto a palbociclib y letrozol (NCT 03054363), así como otro estudio que examina la combinación de pyrotinib (un inhibidor panHER) con trastuzumab y terapia endocrina (NCT 03910712). Asimismo, otros estudios buscan evaluar la eficacia de la combinación de ribociclib junto a trastuzumab, ya sea en combinación con letrozol (NCT03913234) o con terapia dual anti-HER2 con tucatinib (NCT 05319873).

Enfermedad precoz

En el contexto del cáncer de mama luminal HER2+ localizado, la mayoría de las terapias dirigidas contra HER2 se administran en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, los estudios de estrategias combinadas dirigidas a terapia endocrina y HER2

sin quimioterapia funcionan más lentamente con tasas más bajas de PCR. Por lo tanto, el beneficio real de la terapia dirigida combinada puede estar en el entorno adyuvante, donde la terapia endocrina y anti-HER2 se administran juntas después de completar la quimioterapia. Además, la terapia adyuvante prolongada de ET / anti-HER2 puede proporcionar un beneficio adicional y en pacientes de mayor riesgo un tratamiento más prolongado puede ser una consideración importante.

TERAPIA HORMONAL Y TERAPIA ANTI-HER2

El uso de IA combinado con terapia anti-HER2 en el escenario neoadyuvante está explorándose actualmente. El estudio TRIO-US B-12 TALENT es un ensayo clínico de fase II que evalúa la seguridad y la eficacia de trastuzumab-deruxtecán solos o en combinación con anastrozol en pacientes con cáncer de mama con RH+ y HER2-*low* (1+ o 2+ / ISH mediante IHC) con tumores operables mayores de 2 cm (cT2). Los resultados presentados en el congreso SABCS 2022 correspondían a la fecha de corte de datos en mayo del 2022. Estos resultados incluían 17 pacientes que habían completado los 8 ciclos previstos de tratamiento con trastuzumab-deruxtecán y 16 pacientes que habían completado los 6 ciclos previstos de tratamiento con trastuzumab-deruxtecán con anastrozol. Dentro de esta población analizada, la tasa de respuesta global fue del 75 % en el brazo de tratamiento con monoterapia, incluyendo 11 respuestas parciales y una respuesta completa. En el brazo de tratamiento en combinación, la tasa de respuesta global fue del 63 %, incluyendo 10 respuestas parciales y 2 respuestas completas (37).

Actualmente están llevándose a cabo diversos estudios para evaluar la eficacia del tratamiento perioperatorio con terapia endocrina junto con neratinib y trastuzumab (NCT 04886531), así como también para evaluar el uso combinado de trastuzumab y pertuzumab neoadyuvante seguido de neratinib como tratamiento adyuvante en población asiática (NCT 05760612), entre otros protocolos de investigación.

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de PI3KCA y terapia anti-HER2

Las mutaciones de *PIK3CA* se asocian con resultados inferiores en pacientes con cáncer de mama temprano HER2+. En los estudios NeoALTTO y NeoSphere, las mutaciones de *PIK3CA* se vincularon con bajas tasas de respuesta patológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante y anti-HER2, con un 13-20 % de disminución absoluta en las tasas de respuesta completa en pacientes con tumores mutantes en *PIK3CA* frente a tumores *wild-type* (8,9,34).

En el estudio NeoPHOEBE se evaluó la combinación de buparlisib/placebo, trastuzumab y paclitaxel en dos cohortes diferentes según su estado mutacional para *PIK3CA* y en cada cohorte una estratificación secundaria según el estado del receptor de estrógenos. Aunque se observó inicialmente una tendencia hacia una tasa de respuesta objetiva superior en la población RE+ a favor del buparlisib (68,8 % frente al 33,3 %; $p = 0,053$) y una disminución significativa del ki67 (75 % frente al 26,7 %; $p = 0,021$), el estudio se suspendió debido a la toxicidad hepática (38).

A pesar del papel clave de PI3K en varios tipos de tumores, el desarrollo de inhibidores de la vía PI3K eficaces y seguros sigue siendo un gran desafío. Los fármacos que se han probado presentan efectos *off-target* que conducen a toxicidades intolerables, resistencia a medicamentos mediante vías oncogénicas alternativas, mutaciones en los efectos posteriores dentro de la vía PI3K o inactivación de PTEN (34).

Combinación de terapia endocrina, inhibidores de ciclina y bloqueo anti-HER2

El estudio NA-PHER2 exploró el tratamiento con trastuzumab, pertuzumab, fulvestrant y palbociclib. Se trataba de un ensayo de fase II con 30 pacientes cuyo objetivo primario era la reducción de expresión de Ki67 a las 2 semanas del tratamiento y en la pieza quirúrgica, así como también valorar los cambios en la apoptosis basal y en la pieza quirúrgica. La mediana de expresión de Ki67 bajó del 31,9 % (desviación estándar [DE] 15,7) del basal al 12,1 % (DE 20,0; $n = 22$, $p = 0,013$) al momento de la cirugía. Un 27 % de los pacientes presentaron una respuesta patológica completa (IC 95 %, 12-46). Por lo tanto, esta estrategia podría ser una opción sin quimioterapia para los tumores triple positivos (39).

En esta misma línea de búsqueda de un tratamiento neoadyuvante sin quimioterapia y en relación con estudios moleculares de señalización, se encuentra en marcha el estudio TOUCH, que busca comparar el tratamiento neoadyuvante con combinación de palbociclib, letrozol, pertuzumab y trastuzumab en comparación con paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab. La hipótesis del estudio es que la combinación experimental sea más activa en los tumores RBSig LOW y que los tumores RBSig HIGH puedan requerir quimioterapia (40).

Actualmente se encuentra reclutando pacientes un estudio que busca evaluar la combinación del nuevo inhibidor de ciclinas dalpiciclib en combinación con exemestano, trastuzumab y pyrotinib (NCT 04997798).

CONCLUSIONES

El cáncer de mama luminal HER2+ presenta una serie de particularidades biológicas y clínicas que influyen en la res-

puesta a los tratamientos y en la evolución de la enfermedad. La expresión de receptores hormonales y de HER2 está interrelacionada y proporciona una diana para terapias combinadas dirigidas. Existen subgrupos de tumores luminales HER2+ con diferente sensibilidad al tratamiento, lo que sugiere la necesidad de una estratificación molecular que permita una selección más precisa de las terapias dirigidas.

Actualmente están llevándose a cabo diversos ensayos clínicos para evaluar nuevas estrategias de tratamiento combinado, tanto en el entorno adyuvante como en el metastásico, que se centran en desescalar la quimioterapia y revertir resistencias con nuevas terapias dirigidas como los inhibidores de CDK4/6 y PIK3CA.

BIBLIOGRAFÍA

- Cortés J, Saura C, Bellet M, et al. HER2 and hormone receptor-positive breast cancer-blocking the right target. *Nature Rev Clin Oncol* 2010;8(5):307-11.
- Brandão M, Caparica R, Malorni L, et al. What Is the Real Impact of Estrogen Receptor Status on the Prognosis and Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer? *Clinical Cancer Research* 2020;26(12):2783-8.
- Dieci MV, Conte P, Bisagni G, et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShortHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(3):418-23.
- Griguolo G, Serna G, Pascual T, et al. Immune microenvironment characterisation and dynamics during anti-HER2-based neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer. *Precision Oncology* 2021;5(1):1-12.
- Barroso-Sousa R, Jain E, Cohen Q, et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31:387-94. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.010
- Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. PIK3CA Mutation in the ShortHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer: Association with prognosis and integration with PAM50 subtype. *Clinical Cancer Research* 2020;26(22):5843-51.
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet* 2017;389(10075):1195-205.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32.
- De Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): Survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1137-46.
- Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol* 2016;34(6):542-9.
- Guarneri V, Dieci MV, Frassoldati A, et al. Prospective Biomarker Analysis of the Randomized CHER-LOB Study Evaluating the Dual Anti-HER2 Treatment with Trastuzumab and Lapatinib Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer. *Oncologist* 2015;20(9):1001-10.
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
- Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183-92.
- Van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1630-40.
- Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1726-31.
- Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(4):545-54.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New Engl J Med* 2015;372(8):724-34.
- Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol* 2021;32(10):1245-55.
- Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Phase III NALA trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3138-49.
- Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients with Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):573-84.
- Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1283-95.
- Darlax A, Louvel G, Fraisse J, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *British J Can* 2019;121(12):991-1000.
- Metastatic Breast Cancer-ESMO. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/metastatic-breast-cancer>
- Guidelines Detail. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- Arpino G, de la Haba-Rodríguez J, Ferrero JM, et al. Abstract PD3-02: Final analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of first-line pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2021;81(Suppl.4):PD3-02.
- Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade with Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination with an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women with HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol* 2021;39(1):79-89.
- Hua X, Bi XW, Zhao JL, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with

- Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clin Cancer Res* 2022;28(4):637-45.
28. Huober J, Ribi K, Weder P, et al. Pertuzumab (P) + trastuzumab (T) with or without chemotherapy both followed by T-DM1 in case of progression in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) - The PERNETTA trial (SAKK 22/10), a randomized open label phase II study (SAKK, UNICANCER, BOOG). *Ann Oncol* 2019;30:iii47.
 29. Goel S, Wang Q, Watt AC, et al. Overcoming Therapeutic Resistance in HER2-Positive Breast Cancers with CDK4/6 Inhibitors. *Cancer Cell* 2016;29(3):255-69.
 30. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Research* 2009;11(5):1-13.
 31. Witkiewicz AK, Cox D, Knudsen ES. CDK4/6 inhibition provides a potent adjunct to Her2-targeted therapies in preclinical breast cancer models. *Genes Cancer* 2014;5(7-8):261-72.
 32. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchER): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):763-75.
 33. Ciruelos E, Villagrasa P, Pascual T, et al. Palbociclib and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer: Results from the phase II SOLTI-1303 PATRICIA trial. *Clinical Cancer Research* 2020;26(22):5820-9.
 34. SABCS 2022: MEN1611, a PI3K inhibitor, combined with trastuzumab ± fulvestrant for HER2+/PIK3CA mutant advanced or metastatic breast cancer: updated safety and efficacy results from the ongoing phase 1b study (B-PRECISE-01). Available from: [https://clin.larvol.com/abstract-detail/SABCS %202022/61068247/280819](https://clin.larvol.com/abstract-detail/SABCS%202022/61068247/280819)
 35. Pérez-Fidalgo JA, Criscitiello C, Carrasco E, et al. A phase III trial of alpelisib + trastuzumab ± fulvestrant versus trastuzumab + chemotherapy in HER2+ PIK3CA-mutated breast cancer. *Future Oncology* 2022;18(19).
 36. Hurvitz SA, Wang LS, Chan D, et al. TRIO-US B-12 TALENT: Phase II neoadjuvant trial evaluating trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):TPS623-TPS623. DOI: 101200/JCO20224016_supplTPS623
 37. Loibl S, de la Pena L, Nekljudova V, et al. Neoadjuvant buparlisib plus trastuzumab and paclitaxel for women with HER2+ primary breast cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial (NeoPHOEBE). *Eur J Cancer* 2017;85:133-45.
 38. Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):249-56.
 39. Biganzoli L, Brain E, Malorni L, et al. 286TIP Phase II randomized trial of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab (TP) with either palbociclib 1 letrozole (Pal1L) or paclitaxel (Pac) for elderly patients with estrogen receptor & HER2 positive (ER1/HER21) breast cancer (BC) (International Breast Cancer Study Group IBCSG 55-17, TOUCH); 2019.

Oligometástasis en cáncer de mama: estrategias y perspectivas para el control local del tumor primario y de las metástasis

Isabel Blancas^{1,3}, Marta Legerén^{1,2}, Carlos J. Rodríguez-González^{1,2}, Míriam Pérez^{1,2}, Fernando Rodríguez-Serrano^{2,4}

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ²Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS Granada). Granada.

³Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada. ⁴Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER). Universidad de Granada. Granada

Resumen

El cáncer de mama metastásico, identificado en el momento del diagnóstico o desarrollado tras transcurrir cierto tiempo desde la aparición de la enfermedad primaria, presenta una naturaleza heterogénea. Los resultados obtenidos gracias a los avances farmacológicos nos motivan a explorar la suplementación del tratamiento empleando técnicas de abordaje local. Esta revisión está dirigida a analizar la información disponible en la literatura sobre dos aspectos fundamentales en el cáncer de mama. Por un lado, el control del tumor primario, tanto en la mama como en los ganglios linfáticos locorregionales, y por otro, el control local de las metástasis en función de su localización en los casos de enfermedad oligometastásica. Las principales estrategias para llevar a cabo dicho control local son la cirugía, la radioterapia, incluyendo la radioterapia estereotáctica corporal o la radioterapia de haz externo, y la ablación por radiofrecuencia. Las evidencias discutidas señalan que, a la espera de más resultados procedentes de ensayos controlados aleatorios y de estudios específicos de la enfermedad, las pacientes con oligometástasis deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinar. Las metástasis únicas podrían ser candidatas para tratamiento local, cada vez más eficiente, y esto, en combinación con los avances en la terapia sistémica, podría resultar en un mejor control de la enfermedad. Todas estas alternativas deberían presentarse a las pacientes con la finalidad de seleccionar un tratamiento personalizado, con base en la evidencia científica y en las características propias de su enfermedad, que presuponga un resultado más eficaz.

Palabras clave:

Cáncer de mama.
Oligometástasis.
Cirugía. Radioterapia.
Supervivencia.

Abstract

Metastatic breast cancer, identified at the time of diagnosis or developed after a certain period since the onset of the primary disease, presents a heterogeneous nature. The results obtained through pharmacological advances encourage us to explore supplementing the treatment using local management techniques. This review aims to analyze the available literature on two fundamental aspects of breast cancer. On the one hand, the control of the primary tumor, both in the breast and in the locoregional lymph nodes, and on the other hand, the local control of metastases depending on their location in cases of oligometastatic disease. The main strategies for carrying out such local control are surgery, radiotherapy, including stereotactic body radiotherapy or external beam radiotherapy, and radiofrequency ablation. The evidence discussed indicates that, pending further results from randomized controlled trials and disease-specific studies, patients with oligometastasis should be evaluated by a multidisciplinary team. Single metastases could be candidates for local treatment, increasingly efficient, and this, in combination with advances in systemic therapy, could result in better disease control. All these alternatives should be presented to patients with the purpose of selecting a personalized treatment, based on scientific evidence and the unique characteristics of their disease, which presupposes a more effective outcome.

Keywords:

Breast cancer.
Oligometastasis.
Surgery. Radiotherapy.
Survival.

Conflicto de intereses: subvenciones y ayudas a la institución: AstraZeneca, Lilly, Pfizer y Roche. Honorarios y colaboración de asesores: AstraZeneca, Roche, Novartis, Eisai, Celgene, Pfizer, Lilly, Pierre-Fabre, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Seagen y Veracyte. Apoyo para la asistencia a encuentros o viajes: AstraZeneca, Roche, Novartis, Pfizer, Lilly, Pierre-Fabre, Bristol-Myers Squibb y Daiichi Sankyo.

Blancas I, Legerén M, Rodríguez-González C, Pérez M, Rodríguez-Serrano F. Oligometástasis en cáncer de mama: estrategias y perspectivas para el control local del tumor primario y de las metástasis. Rev Cáncer 2023;37(2):92-97

DOI: 10.20960/revcancer.00032

Correspondencia:

Isabel Blancas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Avda. de la Investigación, s/n. 18016 Granada
e-mail: iblancas@ugr.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico, identificado en el momento del diagnóstico o desarrollado tras transcurrir cierto tiempo desde la aparición de la enfermedad primaria, presenta una naturaleza heterogénea. Por consiguiente, es esencial tener en cuenta el inmunofenotipo del tumor, ya que las características que presenten serán determinantes tanto para el tratamiento como para el pronóstico.

Hoy en día contamos con fármacos que, en ciertas circunstancias, influyen en la progresión del tumor, logrando un control excepcionalmente alto de la enfermedad neoplásica y, en algunos casos, una supervivencia prolongada (1-6). Por ello, parece justificado reconsiderar el manejo de la enfermedad oligometastásica utilizando técnicas locales. En este marco, examinaremos la información disponible en la literatura sobre dos aspectos claves. Por un lado, el control del tumor primario, tanto en la mama como en los ganglios linfáticos locorregionales, y por otro, estudiaremos el control local de las metástasis en diferentes localizaciones.

PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. PROPUESTA DE ABORDAJE LOCAL DEL TUMOR PRIMARIO

Tradicionalmente, en pacientes con cáncer de mama metastásico el propósito principal del tratamiento local en la mama o en los ganglios linfáticos regionales ha sido paliativo. No obstante, con el advenimiento de nuevas terapias sistémicas que pueden proporcionar un mejor control de la enfermedad tanto a nivel local como a distancia, el enfoque para tratar a estas pacientes podría estar evolucionando. Estas pacientes deben ser evaluadas para valorar un posible tratamiento del tumor primario o los ganglios regionales, si ello conlleva un mejor control de los síntomas locales del cáncer o incluso para prevenir posibles complicaciones locales en el futuro, aunque, por ahora, para las pacientes que son asintomáticas a nivel del tumor primario, el tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia no es el tratamiento estándar de referencia debido a la falta de evidencias científicas sólidas que demuestren una mejora en la supervivencia. Por lo tanto, parece apropiado evaluar cada caso desde un abordaje multidisciplinar. En este sentido, podemos identificar tres escenarios básicos:

1. Realizar una intervención local antes del tratamiento sistémico cuando sea necesario resolver un problema local preferente, como sería el caso de una hemorragia.
2. Inducir una respuesta con tratamiento sistémico. Ahora contamos con tratamientos sistémicos más

efectivos que, en algunos casos, proporcionan una respuesta muy importante y una mayor supervivencia. Por ello, puede considerarse si, después de una respuesta significativa a este tratamiento sistémico, es apropiado llevar a cabo un tratamiento local posterior para prevenir que aparezcan complicaciones locales más adelante.

3. También podría contemplarse un tratamiento local cuando la enfermedad esté controlada mediante terapia sistémica pero el tumor en la mama progresa.

Es recomendable, antes de presentar la opción de realizar un tratamiento local, discutir el caso en un comité especializado en el tratamiento del cáncer de mama en el que participan las distintas especialidades involucradas en dicho tratamiento. Dado que no hay datos claros que apoyen que el tratamiento local vaya a suponer un aumento en la supervivencia global de los pacientes, cada caso tendría que discutirse en un comité. Posteriormente se recomienda que lo decidido en comité se le exponga ampliamente al paciente para que la decisión que escoja cuente con toda la información del equipo. Por otra parte, debemos tener en cuenta que las evidencias sobre las que se basan las recomendaciones no se llevaron a cabo con el arsenal terapéutico sistémico del que disponemos hoy en día.

En este contexto, analizaremos cuatro ensayos prospectivos aleatorizados que evaluaron la supervivencia después de la resección quirúrgica de la lesión primaria. Tres de ellos no encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia global (SG), mientras que el restante sí lo hizo. En estas investigaciones, los análisis de calidad de vida (CdV) no mostraron diferencias o incluso encontraron resultados peores después de la resección del tumor primario.

En el ensayo multicéntrico ECOG-ACRIN E2108 se incluyeron 256 pacientes con cáncer de mama en estadio IV diagnosticadas de novo y tratadas sistémicamente durante cuatro a ocho meses en ausencia de progresión. Estas pacientes fueron asignadas aleatoriamente a continuar la terapia sistémica o a recibir terapia local consistente en cirugía, con o sin radiación adyuvante, seguida de la reanudación de la terapia sistémica (7). La SG tuvo una mediana de 53 meses y una tasa del 68 % en ambos grupos, sin aparecer diferencias a tres años. No obstante, la tasa de progresión locorregional a tres años fue mayor en las pacientes que recibieron solo terapia sistémica (40 % frente al 16 %). A pesar de ello, estas últimas presentaron resultados similares o mejores en los parámetros relativos a la calidad de vida en varios momentos del seguimiento en comparación con aquellas pacientes que recibieron terapia local.

En el ensayo multicéntrico NCT01015625 se asignaron aleatoriamente a 90 pacientes con cáncer de mama en estadio IV a disección axilar y resección del tumor primario

seguida de tratamiento sistémico o bien exclusivamente a tratamiento sistémico. El ensayo fue diseñado para inscribir a más del doble de pacientes, pero se cerró prematuramente debido al bajo reclutamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia libre de progresión metastásica, a la supervivencia global ni a CdV, pero hay que tener en cuenta que el tamaño muestral pudo ser insuficiente para evidenciar diferencias (8,9).

Se encontraron resultados similares en un ensayo en el que pacientes con cáncer de mama metastásico al diagnóstico se asignaron aleatoriamente si se encontraban en una de estas dos situaciones: si presentaban expresión de receptores hormonales positivos y el tumor primario era resecable de entrada e iba a pautárseles tratamiento hormonal o bien si no presentaban tumores localmente reseables al diagnóstico y después de entre seis y ocho ciclos de quimioterapia presentaban respuesta al tratamiento. Fueron asignadas aleatoriamente a un grupo sometido a cirugía de mastectomía o cirugía conservadora de la mama con disección axilar y radiación posoperatoria estándar o bien a un grupo que no recibió ningún tratamiento locorregional (10). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a supervivencia global entre los dos grupos, pero sí se apreció una mayor supervivencia libre de progresión locorregional para el grupo que recibió tratamiento locorregional, aunque ese grupo tuvo una supervivencia libre de progresión a distancia más corta. Cabe considerar que en esta investigación la terapia endocrina, los taxanos y la terapia dirigida a HER-2 estuvieron permitidos cuando eran clínicamente convenientes; sin embargo, la mayoría de las mujeres del estudio no recibió estos tratamientos. Por lo tanto, no queda claro si la terapia locorregional habría mejorado la supervivencia en estas pacientes si se les hubieran administrado tratamientos sistémicos efectivos.

En otro ensayo sobre cáncer de mama metastásico al diagnóstico fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento local mediante mastectomía o cirugía conservadora e irradiación seguida de terapia sistémica en comparación con terapia sistémica solamente (11). Este diseño difiere respecto al de otros ensayos debido a que las pacientes se incluían solo si aparecía control de la enfermedad o una respuesta a la terapia sistémica (10,12). Se apreció una mayor supervivencia global a los 5 años para las pacientes a las que se les dio tratamiento local además del sistémico. Es fundamental remarcar que en este estudio los grupos no estaban bien equilibrados en lo que respecta a factores pronósticos decisivos. Así, en el grupo que añadía tratamiento local había menor proporción de pacientes con tumores triple negativos, mayor porcentaje de pacientes con tumores con RH positivos y, además, un mayor porcentaje de pacientes con una única metástasis.

Otras investigaciones retrospectivas que examinan la importancia de la cirugía del tumor primario proporcionan resultados variados, aunque hay que tener en cuenta los posibles sesgos de selección de las pacientes (13-30). Además, aún no contamos con los resultados de otros estudios (31).

Atendiendo a las evidencias expuestas en este apartado, actualmente la sugerencia general debe considerar que no se realicen intervenciones en el tumor primario, salvo que el objetivo sea aliviar algún síntoma causado por afectación local.

TRATAMIENTO LOCAL DE LAS METÁSTASIS EN LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA DE MAMA

La enfermedad oligometastásica se definía por presentar 3 o menos lesiones metastásicas. Sin embargo, esta definición está cambiando en favor de una enfermedad metastásica con bajo volumen tumoral y que, en caso de haber recibido tratamiento sistémico previo, haya respondido a dicho tratamiento. La mayoría de los datos disponibles, principalmente retrospectivos descriptivos, señalan una mejora en la supervivencia de las pacientes con enfermedad oligometastásica sometidas a terapia local (6,22, 32-35). No obstante, es posible que el sesgo de selección haya influido en esos resultados. Solo un ensayo aleatorizado, que incluyó a pacientes con todos los tipos de cáncer, incluido el de mama, ha mostrado un beneficio en la supervivencia tras un tratamiento local agresivo de las metástasis (36). A pesar de ello, este estudio es relativamente pequeño e incluyó a muy pocos pacientes con metástasis de cáncer de mama.

En el contexto actual, con los nuevos tratamientos sistémicos y la mejora en las expectativas de supervivencia, es necesario tener en cuenta otros aspectos, además del simple recuento de localizaciones metastásicas, para evaluar un posible tratamiento local de las metástasis. De esta manera, un tiempo de supervivencia libre de recaída (SLR) prolongado podría ser un indicador de un mejor pronóstico tras la aplicación de terapias locales (37).

Las principales estrategias para llevar a cabo el control local de la enfermedad son: la intervención quirúrgica y la radioterapia, cuya técnica debe seleccionarse de forma personalizada con el propósito de dar una cobertura óptima de la enfermedad y reducir al mínimo la exposición de estructuras sanas próximas a las lesiones. Dependiendo del contexto clínico, las modalidades de radioterapia a considerar incluyen la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) para oligometástasis o la radioterapia de haz externo (EBRT) convencional con configuraciones sencillas de uno o dos haces, o enfoques más sofisticados de múltiples

haces, en función del escenario clínico y de las metas terapéuticas; la ablación por radiofrecuencia (ARF) es un enfoque terapéutico que se considera como una alternativa a la SBRT.

A continuación, expondremos los resultados que se han encontrado en función de la localización de las metástasis:

HÍGADO

No hay evidencia derivada de estudios aleatorizados que sugiera que los pacientes con cáncer de mama metastásico se beneficien de la intervención quirúrgica. A pesar de que algunos análisis retrospectivos y prospectivos no aleatorizados han señalado posibles beneficios en términos de supervivencia, en su conjunto estos estudios presentan importantes limitaciones, principalmente debido a la heterogeneidad de las poblaciones y a las diferencias en sus diseños experimentales.

En una revisión sistemática de estudios en los que se había realizado metastasectomía hepática, se reportó una SG en torno a los 3 años (38). En otra revisión sistemática también se analizó el impacto del tratamiento quirúrgico en las metástasis hepáticas de cáncer de mama, en su mayoría con expresión de RE. Sus resultados indican una SG también en torno a los 3 años. Hay que tener en cuenta que estos estudios no reflejan la situación actual de tratamiento y de expectativas en cuanto a supervivencia global del cáncer de mama con expresión de RE (39).

La ARF se propone como una alternativa a la cirugía, con la ventaja de evitar complicaciones quirúrgicas, aunque tiene ciertas limitaciones. Entre ellas, cabe destacar la dependencia sobre el tamaño de la lesión a tratar, ya que, si estas son voluminosas, el tratamiento puede ser ineficaz. Por lo tanto, es fundamental realizar una valoración multidisciplinaria del caso antes de proponer el tratamiento al paciente. Incluso en un metaanálisis se apreció que la metastasectomía podía conseguir unas tasas de supervivencia global superiores al tratamiento con ARF (40).

PULMÓN

En un estudio retrospectivo dirigido a evaluar la eficacia de la metastasectomía en situación de lesión pulmonar única en pacientes de cáncer de mama, se encontró que la mitad de las pacientes estaban vivas a los 5 años de seguimiento (41). Por otro lado, un metaanálisis sobre pacientes sometidos a cirugía por metástasis pulmonares encontró un nivel de supervivencia global a 5 años de en torno a la mitad de las pacientes (42). De cualquier forma, con las técnicas actuales de SBRT puede conseguirse un control

sobre las metástasis pulmonares más preciso respecto a las técnicas radioterápicas clásicas y obviando las posibles complicaciones de la cirugía. Por ello, ante un posible abordaje del tratamiento local de las lesiones, se recomienda de igual modo la valoración por parte de un equipo multidisciplinario, teniendo además en cuenta que la SBRT puede alcanzar zonas de difícil acceso quirúrgico.

CEREBRO

El abordaje de las lesiones cerebrales requiere aún más que en otras localizaciones la decisión dentro de un comité multidisciplinario. Hay que tener en cuenta que la enfermedad a nivel cerebral puede no haber respondido de igual forma que en el resto del organismo, dado que se considera un lugar santuario y hay tratamientos sistémicos que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Por otra parte, puede ser fundamental conseguir biopsia de la lesión cerebral para el diagnóstico diferencial con otro tipo de lesiones neoplásicas primarias cerebrales y también puede ser que resulte importante conocer el inmunofenotipo de la metástasis cerebral a la hora de continuar con el tratamiento sistémico subsiguiente.

Otro aspecto a tener en cuenta lo constituye la localización de la metástasis, dado que un abordaje quirúrgico en una lesión intraparenquimatosa puede provocar un perjuicio mayor al posible beneficio de la metastasectomía.

Diferentes estudios retrospectivos que valoraron el beneficio de la cirugía junto con la radioterapia concluyeron que la cirugía seguida de radioterapia conseguía un mayor control local e incluso una mayor SG respecto a la radioterapia sola (43). En otro estudio en el que se valoró retrospectivamente el uso de la radioterapia holocraneal tras la resección quirúrgica, se encontró una mayor supervivencia (44). No obstante, es importante reseñar los posibles efectos secundarios que puede provocar a nivel cognitivo la radioterapia holocraneal. Por tanto, en la actualidad, con las nuevas técnicas de SBRT, suele aconsejarse, en el caso de que la aproximación quirúrgica no sea aconsejable por la localización de las lesiones, la utilización de técnicas de radiocirugía o SBRT.

HUESO

En el tratamiento de la enfermedad oligometastásica a nivel óseo suele reconocerse a la SBRT como la técnica prioritaria de elección. Sin embargo, en ciertas situaciones, y fundamentalmente ante lesiones únicas, podría valorarse la resección quirúrgica, dado que un estudio retrospectivo reportó datos especialmente favorables con el uso de la cirugía si solo había una metástasis a nivel óseo (43).

Mención especial debería hacerse en el caso de requerir una descompresión quirúrgica cuando tenemos metástasis en raquis que afecten a la médula espinal o a raíces nerviosas. En este contexto es fundamental realizar una valoración y un tratamiento precoces, dado que la funcionalidad posterior depende de la rapidez con la que se establezca el tratamiento descompresivo (44).

Tal y como hemos expuesto anteriormente, el uso de la SBRT en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica cada vez está tomando un papel más preponderante. La radioterapia corporal estereotáctica ablativa (SABR) se ha valorado de forma prospectiva en un estudio de fase II aleatorizado (SABR-COMET). Aunque este estudio incluía distintos tipos de tumores, el cáncer de mama estaba bastante representado. En el estudio se asignó aleatoriamente a los pacientes que tuvieran hasta 5 lesiones metastásicas con enfermedad controlada a tratamiento estándar más SABR frente a tratamiento estándar. En el seguimiento se comprobó que el grupo que recibió SABR junto con el tratamiento estándar presentó un aumento de supervivencia global estadísticamente significativo sin detrimento en la calidad de vida, por lo que, aunque se trata de un estudio de fase II con un número limitado de pacientes, la SABR se propone como una opción terapéutica fiable y eficaz para pacientes con enfermedad oligometastásica y control de enfermedad (36,45).

Disponemos de los datos de un estudio retrospectivo en pacientes de cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativos en las que el tratamiento local no aportó un aumento de la SG (46). Las conclusiones de este estudio, por tanto, no avalan las encontradas en el estudio anterior, por lo que parece apropiado, a la espera de nuevos resultados, discutir en comité multidisciplinar cada caso, teniendo en cuenta que es fundamental que la enfermedad sistémica esté controlada antes de la realización de la propuesta de un tratamiento local, independientemente del número de lesiones.

CONCLUSIÓN

En conclusión, a la espera de más resultados procedentes de ensayos controlados aleatorios y de estudios específicos de la enfermedad, las pacientes con oligometástasis deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinar. Las metástasis únicas podrían ser candidatas para tratamiento local, cada vez más eficiente, y esto, en combinación con los avances en la terapia sistémica, podría resultar en un mejor control de la enfermedad. Todas estas alternativas deberían presentarse a las pacientes con la finalidad de seleccionar un tratamiento personalizado con base en la evidencia científica y en las características propias de su enfermedad que presupongan un resultado más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The Impact of New Chemotherapeutic and Hormone Agents on Survival in a Population-Based Cohort of Women with Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 2007;110(5):973-9. DOI: 10.1002/cncr.22867
2. Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, et al. Increased Life Expectancy as a Result of Non-Hormonal Targeted Therapies for HER2 or Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2017;55:16-25. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.001
3. Dawood S, Haaland B, Albaracin, et al. Is the Proportion of Patients Diagnosed with Synchronous Stage IV Breast Cancer Who Survive More than Two Years Increasing over Time? *Oncol* 2015;89(2):79-87. DOI: 10.1159/000371746
4. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time Trends of Overall Survival among Metastatic Breast Cancer Patients in the Real-Life ESME Cohort. *Eur J Can* 2018;96:17-24. DOI: 10.1016/j.iejca.2018.03.015
5. Fietz T, Tesch H, Rauh J, et al. Palliative Systemic Therapy and Overall Survival of 1,395 Patients with Advanced Breast Cancer-Results from the Prospective German TMK Cohort Study. *The Breast* 2017;34:122-30. DOI: 10.1016/j.breast.2017.05.014
6. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al; ESO-MBC Task Force. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):456-63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
7. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol* 2022;40(9):978-87. DOI: 10.1200/JCO.21.02006
8. Fitzal F, Bjelic-Radicic V, Knauer M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer. *Ann Surg* 2019;269(6):1163-9. DOI: 10.1097/sla.0000000000002771
9. Bjelic-Radicic V, Fitzal F, Knauer M, et al; ABCSG. Primary Surgery versus No Surgery in Synchronous Metastatic Breast Cancer: Patient-Reported Quality-of-Life Outcomes of the Prospective Randomized Multicenter ABCSG-28 Positive Trial. *BMC Cancer* 2020;20(1):392-392. DOI: 10.1186/s12885-020-06894-2
10. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional Treatment versus No Treatment of the Primary Tumour in Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380-8. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00135-7
11. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018;25(11):3141-9. DOI: 10.1245/s10434-018-6494-6
12. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al. A Randomized Phase III Trial of Systemic Therapy plus Early Local Therapy versus Systemic Therapy Alone in Women with de Novo Stage IV Breast Cancer: A Trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.18):LBA2-LBA2.
13. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-Analysis to Determine If Surgical Resection of the Primary Tumour in the Setting of Stage IV Breast Cancer Impacts on Survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2828-34. DOI: 10.1245/s10434-013-2998-2
14. Warschkow R, Güller U, Tarantino I, et al. Improved Survival After Primary Tumor Surgery in Metastatic Breast Cancer. *Ann Surg* 2016;263(6):1188-98. DOI: 10.1097/sla.0000000000001302
15. Carmichael AR, Anderson EDC, Chetty U, et al. Does Local Surgery Have a Role in the Management of Stage IV Breast Cancer? *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2003;29(1):17-9. DOI: 10.1053/ejs.2002.1339
16. Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, et al. Phase II Trial of High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplant for Stage IV Breast Cancer with Minimal Metastatic Disease. *Clin Cancer Res* 1999;5(7):1731-7.
17. Juan O, Lluch A, de Paz L, et al. Prognostic Factors in Patients with Isolated Recurrences of Breast Cancer (Stage IV-NED). *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(2):105-12. DOI: 10.1023/a:1006090319083

18. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does Aggressive Local Therapy Improve Survival in Metastatic Breast Cancer? *Surgery* 2002;132(4):620-7. DOI: 10.1067/msy.2002.127544
19. Rapti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743-9. DOI: 10.1200/jco.2005.04.2226
20. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of Primary Tumor Extirpation in Breast Cancer Patients Who Present with Stage IV Disease and an Intact Primary Tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13(6):776-82. DOI: 10.1245/aso.2006.03.033
21. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. Surgical Removal of the Primary Tumor Increases Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: Analysis of the 1988–2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2187-94. DOI: 10.1245/s10434-007-9438-0
22. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical Resection of the Primary Tumor Is Associated with Increased Long-Term Survival in Patients with Stage IV Breast Cancer after Controlling for Site of Metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3345-51. DOI: 10.1245/s10434-007-9527-0
23. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al. Association of Surgery with Improved Survival in Stage IV Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181656d32
24. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, et al. Surgical Resection of the Primary Tumor, Chest Wall Control, and Survival in Women with Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 2008;113(8):2011-9. DOI: 10.1002/cncr.23870
25. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, et al. Matched Pair Analyses of Stage IV Breast Cancer with or Without Resection of Primary Breast Site. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3384-95. DOI: 10.1245/s10434-008-0085-x
26. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, et al. Initial Surgery and Survival in Stage IV Breast Cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg* 2016;151(5):424-31. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4539
27. Leung AM, Vu HN, Nguyen K-A, et al. Effects of Surgical Excision on Survival of Patients with Stage IV Breast Cancer. *J Surg Research* 2010;161(1):83-8. DOI: 10.1016/j.jss.2008.12.030
28. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, et al. Surgical Resection of the Primary Tumour Is Associated with Improved Survival in Patients with Distant Metastatic Breast Cancer at Diagnosis. *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2009;35(11):1146-51. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.03.012
29. Xiao W, Zou Y, Zheng S, et al. Primary Tumor Resection in Stage IV Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(10):1504-12. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.08.002
30. Bilani N, Yaghi M, Singh Jabbal I, et al. Survival Benefit of a Combined Surgical Approach in Patients with Metastatic Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2021;124(8):1235-41. DOI: 10.1002/jso.26656
31. Shien T, Nakamura K, Shibata T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Japanese J Clin Oncol* 2012;42(10):970-3. DOI: 10.1093/jjco/hys120
32. Friedel G. Results of Lung Metastectomy from Breast Cancer: Prognostic Criteria on the Basis of 467 Cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2002;22(3):335-44. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00331-7
33. Friedel G, Linder A, Toomes H. The Significance of Prognostic Factors for the Resection of Pulmonary Metastases of Breast Cancer. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1994;42(2):71-5. DOI: 10.1055/s-2007-1016460
34. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, et al. Loco-Regional Treatment in Metastatic Breast Cancer Patients: Is There a Survival Benefit? *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;119(3):537-45. DOI: 10.1007/s10549-009-0610-z
35. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(1):92-106. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6146
36. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830-8. DOI: 10.1200/JCO.2000818
37. Dawood S, Broglio K, González-Angulo AM, et al. Trends in Survival over the Past Two Decades among White and Black Patients with Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):48918. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1168
38. Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatic Resection for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. *Eur J Cancer* 2011;47(15):2282-90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.024
39. Yoo TG, Cranshaw I, Broom R, et al. Systematic Review of Early and Long-Term Outcome of Liver Resection for Metastatic Breast Cancer: Is There a Survival Benefit? *The Breast* 2017;32:162-72. DOI: 10.1016/j.breast.2017.02.003
40. Xiao Y-B, Zhang B, Wu Y-L. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Breast Cancer Liver Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2018;19(11):829-43. DOI: 10.1631/jzus.B1700516
41. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, et al. Favourable Long-Term Results after Surgical Removal of Lung Metastases of Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2007;110(3):485-491. DOI: 10.1007/s10549-007-9747-9
42. Fan J, Chen D, Du H, et al. Prognostic Factors for Resection of Isolated Pulmonary Metastases in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Dis* 2015;7(8):1441-51. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.10
43. Dürr HR, Müller PE, Lenz T, et al. Surgical Treatment of Bone Metastases in Patients With Breast Cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002;396:191-6. DOI: 10.1097/00003086-200203000-00029
44. Ju DG, Yurter A, Gokaslan ZL, et al. Diagnosis and Surgical Management of Breast Cancer Metastatic to the Spine. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):263-71. DOI: 10.5306/wjcv.5i3.263
45. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy versus Standard of Care Palliative Treatment in Patients with Oligometastatic Cancers (SABR-COMET): A Randomised, Phase 2, Open-Label Trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5
46. Cha C, Ahn SG, Yoo T-K, et al. Local Treatment in Addition to Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Oligometastatic Breast Cancer Patients: A Retrospective Multicenter Analysis. *Breast Care (Basel)* 2020;15(4):408-14. DOI: 10.1159/000503847

Avances en el manejo de las metástasis cerebrales por cáncer de mama

Carmen Hinojo González, Lucía Andrea Alonso Buznego, Pablo Jara Martín

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Santander

Resumen

El cáncer de mama es la segunda causa más frecuente de metástasis cerebrales. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, especialmente en las pacientes con tumores de mama triple negativo o HER2 positivo. La supervivencia varía ampliamente en función de una serie de factores pronósticos. El abordaje de las metástasis cerebrales en cáncer de mama diseminado requiere un manejo multidisciplinar, con cambios en los últimos años, que conducen a un mayor empleo del tratamiento sistémico y a la radioterapia estereotáctica (SRS). Disponemos de resultados especialmente prometedores con nuevos fármacos anti-HER2 y con conjugados anti cuerpo-fármaco (ADC). A pesar de la mejoría en los tratamientos, las metástasis cerebrales en cáncer de mama siguen siendo un reto terapéutico. Los esfuerzos se centran en su prevención, su diagnóstico precoz y en la búsqueda de tratamientos eficaces.

Palabras clave:

Cáncer de mama avanzado. Metástasis cerebrales. Sistema nervioso central (SNC).

Abstract

Breast cancer is the second most common cause of brain metastases. Its incidence has increased in recent years, especially in patients with triple-negative or HER2-positive breast tumors. Survival varies greatly depending on a number of prognostic factors. The management of brain metastases in breast cancer requires a multidisciplinary approach, leading to greater use of systemic treatment and stereotactic radiotherapy (SRS). New targeted therapies, especially anti-HER2 agents and antibody–drug conjugates are available with encouraging results. Despite the improvement in treatment, brain metastases in breast cancer continue to be a therapeutic challenge, and efforts are focused on its prevention, early diagnosis, and search for effective treatments.

Keywords:

Advanced breast cancer. Brain metastases. Central nervous system (CNS).

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

Hinojo González C, Alonso Buznego LA, Jara Martín P. Avances en el manejo de las metástasis cerebrales por cáncer de mama. Rev Cáncer 2023;37(2):98-104

DOI: 10.20960/revcancer.00030

Correspondencia:

Carmen Hinojo González. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander
e-mail: carmenhinojo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama diseminado es la segunda causa más frecuente de metástasis cerebrales tras el cáncer de pulmón. La incidencia de metástasis cerebrales en cáncer de mama ha aumentado en los últimos años, fundamentalmente por el incremento en supervivencia alcanzado en esta patología en las últimas décadas y la disponibilidad de mejores técnicas de imagen, que conducen a una mayor detección de esta complicación.

Aproximadamente, más de un tercio de los pacientes con cáncer de mama triple negativo, un tercio de los pacientes con cáncer de mama diseminado HER-2 positivo y un 15 % de los tumores receptores hormonales positivos HER2 negativo van a desarrollar metástasis cerebrales (1). La progresión a nivel del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo un reto terapéutico debido a los malos resultados en supervivencia y al tremendo impacto en calidad de vida en pacientes y familiares que la enfermedad provoca a este nivel.

Afortunadamente, menos de un 3 % del total de las pacientes diagnosticadas de un cáncer de mama precoz desarrollarán metástasis cerebrales, pero desgraciadamente entre un 10 y un 15 % de las mujeres que debutan con un cáncer de mama diseminado presentan ya metástasis cerebrales sintomáticas al diagnóstico.

La detección precoz mediante resonancia cerebral permitiría optimizar las estrategias terapéuticas, mejorar la calidad de vida y, tal vez, la supervivencia de mujeres con cáncer de mama y metástasis cerebrales. A pesar de que las guías internacionales no recomiendan el cribado del sistema nervioso central, existen diferentes ensayos clínicos en marcha que valoran la incorporación de la resonancia cerebral en este contexto (NCT03617341 o NCT04030507) (2). Las recomendaciones en el seguimiento indican que ante la menor sospecha clínica debe solicitarse una resonancia cerebral, especialmente en los subgrupos de mayor riesgo, cáncer de mama HER2 positivo o fenotipo triple negativo, con la idea de descartar afectación y en busca de un diagnóstico precoz (3).

PRONÓSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y METÁSTASIS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de mama y afectación de SNC varía ampliamente según una serie de factores pronósticos. Dentro de los diferentes modelos publicados, merece especial atención el índice pronóstico para pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales (CMMC; *Graded Prognostic Assessment* [GPA]) (4). Inicialmente solo el índice Karnofsky Perfor-

mance Status (IKPS) fue validado como factor independiente de supervivencia en cáncer de mama y metástasis cerebrales. Recientemente se ha actualizado dicho análisis, con casi 2500 pacientes con cáncer de mama y metástasis cerebrales evaluadas a lo largo de más de 10 años. Tras el análisis estadístico, que incluye diferentes variables, se identifican una serie de factores pronósticos independientes de supervivencia, como el subtipo tumoral, el índice Karnofsky Performance Status, la edad, el número de lesiones cerebrales y el control de la enfermedad tumoral extracraneal (Tabla I). En función de estos factores, las pacientes se clasifican en tres subgrupos, con diferentes tasas de supervivencia, y disponemos de una calculadora digital gratuita que facilita la toma de decisiones clínicas (www.brainmetgpa.com). La mediana de supervivencia para los pacientes en el grupo de mejor pronóstico (GPA 3,5-4,0) supera los 3 años; además, el análisis confirma que las terapias dirigidas a HER2 han mejorado los resultados especialmente en este subgrupo (Tabla II).

Tabla I.

	0	0,5	1	1,5
IKPS	≤ 60	70-80	90-100	ND
Subtipo	Basal	Luminal A	ND	HER2, luminal B
Edad	≤ 60	< 60	ND	ND
Número MC	≥ 2	1	ND	ND
Enfermedad extracraneal	Sí	No		

Tabla II.

GPA	Mediana de supervivencia global (meses)
0,0-1,0	6
1,5-2,0	13
2,5-3,0	23
3,5-4,0	36

TRATAMIENTO LOCAL

El manejo de las metástasis cerebrales en el contexto del cáncer de mama diseminado ha cambiado drásticamente en los últimos años, con un mayor empleo del tratamiento

sistémico y de la radioterapia estereotáctica (SRS) frente al menor uso de la cirugía y de radioterapia (RT) holocraneal. El tratamiento local de las metástasis cerebrales incluye cirugía, RT holocraneal, SRS, radioterapia estereotáctica fraccionada (fSRT) o la combinación de estas opciones (5). Los factores a considerar en cada paciente a la hora de seleccionar el tratamiento más adecuado incluyen el número, el tamaño y la ubicación de las metástasis cerebrales; la existencia de edema o de efecto de masa; la presencia o no de síntomas, la situación de la enfermedad sistémica y el estado funcional y las preferencias de la enferma con respecto a la terapia invasiva. La resección quirúrgica seguida de radioterapia (RT) es la única opción curativa en caso de lesión cerebral única solitaria. Desgraciadamente en el resto de escenarios las opciones son principalmente paliativas. En cualquier caso, es esencial un abordaje multidisciplinar dentro de comités que incluyan a los diferentes especialistas para seleccionar la estrategia más adecuada en cada situación (6).

Resección quirúrgica

En metástasis cerebrales únicas sigue siendo la opción preferida para pacientes con enfermedad sistémica controlada y buen estado general (II-A). Además, podría considerarse en caso de afectación cerebral limitada (de 1 a 4 lesiones) y especialmente en lesiones de mayor tamaño (≥ 3 cm de diámetro) que condicionen hidrocefalia o síntomas. La cirugía seguida de RT holocraneal ha demostrado disminuir la tasa de recurrencia y el control de síntomas, con beneficio en supervivencia cuando se compara con RT sola; sin embargo, no está exenta de efectos secundarios. Por este motivo, tras una resección quirúrgica se recomienda RT adyuvante o SRS sobre el lecho quirúrgico (7).

Radioterapia o radiocirugía estereotáctica (SRS)

Generalmente se prefiere para pacientes con enfermedad oligometastásica (de 1 a 4 lesiones cerebrales) y para lesiones profundas o próximas a estructuras cerebrales elocuentes que no son accesibles quirúrgicamente. Asimismo, puede considerarse en caso de mayor número de lesiones (5-10) y como terapia complementaria tras una resección completa o incompleta (8). La SRS a menudo se administra como una dosis única de radiación, pero también puede administrarse en fracciones, habitualmente de 2 a 5 ("hipofraccionamiento") para lesiones de mayor tamaño o próximas a zonas críticas, como el tronco encefálico o el quiasma óptico. Las revisiones retrospectivas que comparan fSRT con SRS no han mostrado diferencias en el control local de BCBM (9). La SRS se ha convertido en una gran herramienta

que mejora el control local en pacientes con metástasis cerebrales, con menos efectos secundarios que las estrategias alternativas.

Radioterapia holocraneal

Aunque su papel ha disminuido en los últimos años debido a las toxicidades relacionadas con el tratamiento, la RT holocraneal puede considerarse para pacientes con numerosas metástasis cerebrales y estado funcional deficiente o cuando no sea factible la SRS. El régimen más utilizado es una dosis total de 30 Gy en 10 fracciones diarias de 3 Gy. La RT holocraneal ha demostrado una mejoría sintomática hasta en el 83 % de los pacientes, con beneficio en supervivencia, aunque muy modesto (10). El principal inconveniente de este tratamiento son los efectos secundarios, especialmente el deterioro cognitivo, además de la alopecia, la astenia y la dermatitis. La memantina y la protección del hipocampo mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT) son estrategias que pretenden disminuir el riesgo de deterioro neurocognitivo, ya que se trata del efecto secundario más preocupante (11).

TRATAMIENTO SISTÉMICO

La incorporación de nuevas terapias sistémicas dirigidas y la inmunoterapia han demostrado beneficio en el control intracraneal, en la supervivencia y en la preservación neurocognitiva de las pacientes. En caso de enfermedad extracraneal estable con progresión a nivel de SNC se plantea una estrategia local de las previamente mencionadas, manteniendo el mismo tratamiento sistémico. Si dicho tratamiento está basado en hormonoterapia o terapia anti-HER2, puede continuarse durante la RT, mientras que es recomendable suspender la quimioterapia y la inmunoterapia y reanudarlas una o dos semanas después de la RT. En caso de progresión intra- y extracraneal, se modifica la terapia sistémica tras la terapia local o prescindiendo de esta. En los últimos años la estrategia preferida, en caso de no ser necesaria una terapia local urgente, es optar por el cambio de terapia sistémica con el fin de tratar tanto la enfermedad intracraneal como la extracraneal, demorando la terapia local y evitando así sus efectos secundarios (12).

La barrera hematoencefálica (BHE) siempre ha supuesto un desafío en el tratamiento de las metástasis cerebrales en cualquier tipo de tumor. Tras la progresión del tumor en SNC, la BHE se hace más permeable y permite que múltiples fármacos la atraviesen y sean activos en SNC. Además, la RT contribuye a la interrupción de dicha barrera y a la penetrabilidad de los fármacos.

Según el subtipo de cáncer de mama, la porosidad de la BHE varía: en concreto, en metástasis cerebrales por tumores triple negativo la BHE se observa más alterada, mientras que en subtipo HER2-positivo la BHE se mantiene preservada (13).

Subtipo HER2 positivo

El desarrollo de terapias dirigidas a HER2 ha tenido un impacto significativo en el curso de la enfermedad, con una reducción en la tasa de recaída y mejoría de la supervivencia. Existe una amplia variedad de agentes dirigidos contra HER2 que son clínicamente eficaces: trastuzumab, pertuzumab, margetuximab, trastuzumab emtansina (T-DM1), trastuzumab deruxtecan (T-DXd), tucatinib, lapatinib, neratinib y pirotinib (14). En concreto, los avances en el tratamiento adyuvante de la enfermedad HER2+ han reducido el riesgo de recidiva sistémica, pero con escaso impacto en el riesgo de recaída en SNC. De todos los tratamientos empleados en adyuvancia (trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, T-DM1 y neratinib), únicamente en el ensayo ExteNET, con neratinib en adyuvancia extendida, se demostró una reducción del riesgo de recaída en SNC en el subgrupo de pacientes HR+/HER2+ con enfermedad residual tras terapia neoadyuvante (15). Por tanto, los esfuerzos en investigación deben ir encaminados a identificar fármacos o estrategias que busquen evitar o prevenir la recaída en SNC. En el contexto de enfermedad avanzada, el pronóstico del cáncer de mama HER2+ con afectación extracranial ha mejorado en los últimos años gracias a las nuevas opciones de tratamiento sistémico, pero aún carecemos de terapias eficaces que controlen la enfermedad intracranial. El principal motivo ha sido la falta de ensayos clínicos específicos y la exclusión de estas pacientes de los grandes estudios. Además, la heterogeneidad de los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama HER2 y afectación en SNC (que varían en cuanto a los criterios de inclusión), la forma de valorar la afectación cerebral (activa o estable) o la manera de evaluar la respuesta han dificultado la identificación de las terapias más eficaces. Teniendo en cuenta estas limitaciones comentaremos brevemente los tratamientos más relevantes y los resultados obtenidos.

- *Tucatinib-trastuzumab-capecitabina*. Gracias al importante beneficio en supervivencia global observado en el ensayo HER2CLIMB, este régimen se convierte en la opción preferida, particularmente en aquellas pacientes con metástasis cerebrales activas (16). Este estudio incluyó pacientes con CMM HER2 positivo tratadas previamente con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1 (con una mediana de cuatro líneas previas) que fueron asignadas aleatoriamente a recibir tucatinib, capecitabina y trastuzumab frente a capecitabina y trastuzu-

mab. El ensayo demuestra un beneficio para la triple terapia en términos de mejoría de la supervivencia global (SG: 22 frente 13 meses; HR: 0,60; IC 95 % 0,44-0,81). Previamente ya conocíamos el beneficio en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y en tasa de respuestas. Se trata del primer estudio dirigido a pacientes con metástasis cerebrales activas y que respalda el uso de la terapia sistémica en lugar de la RT en pacientes seleccionadas con CMM HER2 positivo y metástasis cerebrales.

- *T-DXd*. Puede ser la opción más idónea, especialmente en pacientes con metástasis cerebrales estables/tratadas, en las que la progresión sistémica es el problema clínico más significativo. Cada vez disponemos de más datos que confirman la actividad intracranial de este anticuerpo conjugado tanto para metástasis cerebrales tratadas, dentro del ensayo clínico Destiny Breast03, que compara T-DXd frente a T-DM1 (17), como para metástasis cerebrales no tratadas, dentro del estudio de fase II TUXEDO (18).
- *T-DM1*. En general, el uso de este fármaco queda relegado a la progresión a los agentes previos, a menos que exista una contraindicación para el empleo de alguno de ellos. Dentro del ensayo de fase III EMILIA, que comparó previamente la eficacia de T-DM1 frente a lapatinib + capecitabina en pacientes, las enfermas con metástasis en SNC asintomáticas presentaron mejor SG con T-DM1 frente a las que reciben lapatinib + capecitabina (26,8 frente a 12,9 meses; $p = 0,008$) (19).
- *Capecitabina más lapatinib* es una alternativa oral apropiada cuando las opciones anteriores se han empleado previamente. La combinación de lapatinib más capecitabina se ha evaluado en varios estudios de fase II y en análisis retrospectivos que incluyen casi 800 pacientes con CMM HER2 positivo y metástasis cerebrales. Evidentemente no disponemos de datos de la eficacia de dicha combinación tras la progresión a las nuevas terapias incorporadas (20).

Subtipo receptor hormonal negativo, HER2 negativo (21)

- Quimioterapia clásica, como capecitabina, metotrexato, carboplatino, etopósido, vinorelbina y gemcitabina, se ha utilizado en CMM con afectación de SNC con una tasa de respuesta superior al 30 %, con medianas de duración de respuesta que no superan los 7 meses (22,23). Merece la pena nombrar los prometedoros resultados obtenidos con etirinotecán pegol (EP), un nuevo inhibidor de la topoisomerasa-1. En el ensayo de fase III

BEACON, que incluía a pacientes con CMM y metástasis cerebrales muy pretratadas, este fármaco, frente a quimioterapia convencional (QT), ha demostrado un beneficio en SG (10 frente a 4,8 meses) (24).

- Bevacizumab, combinado con quimioterapia de tipo carboplatino o paclitaxel, mejora la tasa de respuesta en SNC y puede ser una opción particularmente interesante en subgrupo TNBC (25).
- Anticuerpos conjugados (ADC). Sacituzumab govitecán (SG), con resultados positivos e indicación en el tratamiento CMM triple negativo gracias al estudio ASCENT (26). Dentro de este ensayo se incluyen unas 61 pacientes con afectación estable de SNC, con beneficio en SLP para las que recibieron SG (27). Además, existe un estudio específico en marcha (NCT04647916) para evaluar la actividad intracraneal de este ADC.
- Inhibidores de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*, ICIs). La expresión PD-L1 desempeña un papel relevante en las metástasis cerebrales por cáncer de mama y es un objetivo terapéutico de los ICI (28). Desgraciadamente, las pacientes con CMM triple negativo y afectación SNC no están bien representadas en los ensayos clínicos de fase III con inmunoterapia (IT) (29). Además, existe un interés creciente en combinar la radioterapia con IT, ya que en estudios preclínicos la combinación genera una regulación al alza de PD-L1 y una mayor reducción del tumor. Actualmente hay en marcha varios ensayos de fase II en curso que valoran la administración simultánea de SRS e IT en pacientes con CMM triple negativo y afectación de SNC (NCT03449238 y NCT03807765).
- Inhibidores de PARP (iPARP). Las pacientes con CMM y mutación germinal (BRCA1 o BRCA2) tienen mayor probabilidad de metástasis en el SNC; aproximadamente el 50 % de estas mujeres sufrirá esta complicación. En este caso, el empleo de iPARP (olaprib o talazoparib) en monoterapia puede ser una opción. Además, disponemos de un estudio de fase II que avala la combinación de veliparib con cisplatino en este contexto (30).

Subtipo receptores hormonales positivos, HER2 negativo (31)

- Inhibidores de ciclina dependientes de cinasa 4/6 (iCDK 4/6) han demostrado actividad intracraneal en estudios de pequeño tamaño. Disponemos de datos de un ensayo de fase II, no aleatorizado y multicohorte, con abemaciclib en pacientes con CMM. En la cohorte a, que incluía a 53 pacientes, se apreció una tasa beneficio lí-

nico del 24 % (32). Disponemos de resultados similares con palbociclib y ribociclib. Parece que existe mayor beneficio al combinar los inhibidores de CDK con la radioterapia y la combinación resulta segura y tolerable (33).

- En segunda línea podrían contemplarse diferentes opciones según qué escenario: T-Dx en caso de HER2 low, inhibidor de PARP en pacientes con mutaciones en BRCA, alpelisib en caso de mutaciones en PI3K y, en presencia de mutaciones en ESR1, podría valorarse fulvestrant o los nuevos degradadores selectivos del receptor de estrógenos (SERD). Tras agotar las opciones con hormonoterapia o terapias dirigidas, la quimioterapia con o sin bevacizumab podría ser una opción.

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

A pesar de las mejoras en el pronóstico de las pacientes con metástasis cerebrales por cáncer de mama, el pronóstico de los pacientes con metástasis leptomeníngicas (ML, meningitis carcinomatosa) apenas ha mejorado en las últimas décadas. La enfermedad leptomeníngica ocurre en menos del 5 % de todas las enfermas con CMM y es más frecuente en histología lobulillar. El pronóstico es pobre, con medianas de supervivencia de unos 4 meses. El pilar fundamental del tratamiento es la terapia sistémica frente a la radioterapia y rara vez se emplea tratamiento intratecal, dadas las dificultades y la eficacia limitada de este enfoque (34). Dentro de las nuevas terapias sistémicas tenemos datos prometedores, especialmente con la combinación con tucatinib-trastuzumab-capecitabina y con T-Dx, dentro del ensayo clínico DEBBRAH, que incluye una cohorte específica para esta población (35).

CONCLUSIONES

Las metástasis cerebrales por cáncer de mama siguen siendo un reto terapéutico. El abordaje varía en función del fenotipo tumoral, del número de lesiones cerebrales, de los síntomas que generan, del control de la enfermedad extracraneal y del estado y de las características de la paciente. En los últimos años se aboga por un mayor empleo del tratamiento sistémico y por la radioterapia estereotáctica (SRS) frente al menor uso de la cirugía y la RT holocraneal. Los resultados son especialmente prometedores, con nuevos fármacos anti-HER2 y con ADC, aunque existen en desarrollo diferentes terapias y estrategias en búsqueda de mejorar los resultados y la calidad de vida de las pacientes (Fig. 1).

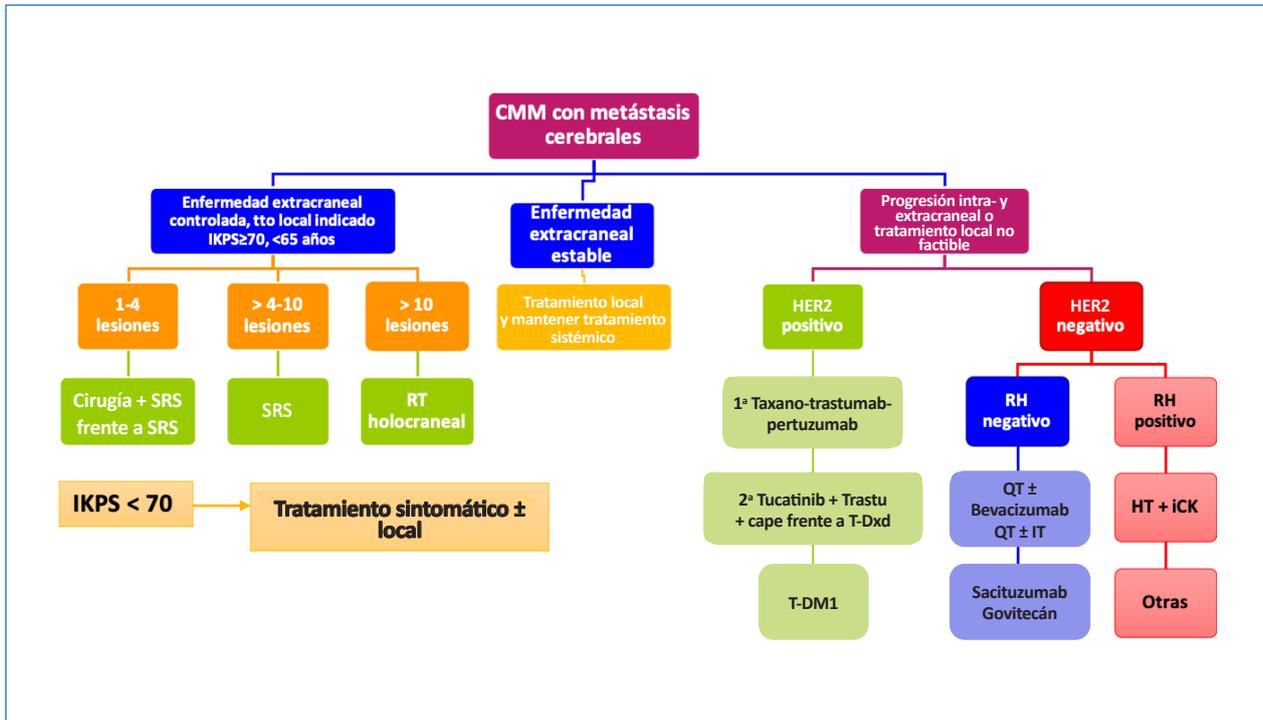


Fig. 1.

BIBLIOGRAFÍA

- Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2021;23(6):894-904. DOI: 10.1093/neuonc/noaa285
- Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, et al. Incidence of brain metastases in non-metastatic and metastatic breast cancer: is there a role for screening? *Clin Breast Cancer* 2020;20(1):e54-e64. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.06.007
- Gennari A, Puzstai L, Barrios C, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Sperduto PW, Mesko S, Li J, et al. Beyond an Updated Graded Prognostic Assessment (Breast GPA): A Prognostic Index and Trends in Treatment and Survival in Breast Cancer Brain Metastases From 1985 to Today. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(2):334-43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.051
- Mampré D, Mehkri Y, Rajkumar S, et al. Treatment of breast cancer brain metastases: radiotherapy and emerging preclinical approaches. *Diagnostics and Therapeutics* 2022;23:36. DOI: 10.55976/dt.1202216523-36
- Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2021;32(11):1332-47. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.016
- Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neur Oncol* 2010;96(1):33-43. DOI: 10.1007/s11060-009-0061-8
- Li JC, Ludmir EB, Wang Y, et al. Stereotactic Radiosurgery versus Whole-brain Radiation Therapy for Patients with 4-15 Brain Metastases: A Phase III Randomized Controlled Trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2020;108(3):S21-2. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.07.2108
- Kim YS, Cho KH, Kim JS, et al. Single-Dose Versus Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010;81(2):483-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.033
- Gaspar L, Scott C, Rotman, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;37(4):745-51. DOI: 10.1016/S0360-3016(96)00619-0
- Gondi V, Pugh SL, Tomé WA, et al. Preservation of Memory With Conformal Avoidance of the Hippocampal Neural Stem-Cell Compartment During Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases (RTOG 0933): A Phase II Multi-Institutional Trial. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3810-6. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2909
- Avila J, Leone JP. Advances in the Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. *Int J Mol Sciences* 2022;23(20):12525. DOI: 10.3390/ijms232012525
- Hamester F, Stürken C, Saygi, et al. Insights into the Steps of Breast Cancer–Brain Metastases Development: Tumor Cell Interactions with the Blood–Brain Barrier. *Int J Mol Sciences* 2022;23(3):1900. DOI: 10.3390/ijms23031900
- Müller V, Bartsch R, Lin NU, et al. Epidemiology, clinical outcomes, and unmet needs of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: A systematic literature review. *Cancer Treatment Reviews* 2023;115:102527. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102527
- Lin N, Lueftner D, Brufsky A, et al. Abstract P2-13-05: Central nervous system metastases as a site of first recurrence in adjuvant therapy trials of HER2+ early breast cancer (EBC). *Cancer Research* 2022;82(Suppl.4):2-5. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-P2-13-05
- Lin N, Murthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases. *JAMA Oncology* 2022;9(2):197. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.5610

17. Cortes J, Kim S, Chung W, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *New Engl J Med* 2022;386(12):1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022
18. Bartsch R, Preusser M, Furtner J, et al. 165MO Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive breast cancer patients (pts) with active brain metastases: Primary outcome analysis from the TUXEDO-1 trial. *Ann Oncol* 2022;33:S198. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.184
19. Krop IE, Lin N, Blackwell KL, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26(1):113-9. DOI: 10.1093/annonc/mdu486
20. Petrelli F, Ghidini M, Lonati V, et al. The efficacy of lapatinib and capecitabine in HER-2 positive breast cancer with brain metastases: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Can* 2017;84:141-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.024
21. Syriac AK, Nandu NS, Leone JP. Central Nervous System Metastases from Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatments and Future Prospective. *Breast Cancer* 2022;14:1-13. DOI: 10.2147/BCTT.S274514
22. Boogerd W, Dalesio O, Bais E, et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992;69(4):972-80. DOI: 10.1002/1097-0142(19920215)69:4
23. Lin N, Bellon JR, Winer EP. CNS Metastases in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3608-17. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.175
24. Cortes J, Rugo HS, Awada A, et al. Prolonged survival in patients with breast cancer and a history of brain metastases: results of a pre-planned subgroup analysis from the randomized phase III BEACON trial. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;165(2):329-41. DOI: 10.1007/s10549-017-4304-
25. Leone JP, Emblem KE, Weitz M, et al. Phase II trial of carboplatin and bevacizumab in patients with breast cancer brain metastases. *Breast Cancer Research* 2020;22(131). DOI: 10.1186/s13058-020-01372-w
26. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med* 2021;384(16):1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485
27. Diéras V, Weaver RD, Tolaney SM, et al. Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Research* 2021;81(Suppl.4):PD13-07. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD13-07
28. Duchnowska R, Pełksa R, Radecka B, et al. Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis. *Breast Cancer Research* 2016;18(43). DOI: 10.1186/s13058-016-0702-8
29. Schmid P, Chui SS, Emens LA. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med* 2018;379(22):2108-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615
30. Sharma P, Rodler ET, Barlow WE, et al. Results of a phase II randomized trial of cisplatin +/- veliparib in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) and/or germline BRCA-associated breast cancer (SWOG S1416). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):100. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1001
31. Jusino S, Fadul CE, Dillon PM. Systematic review of the management of brain metastases from hormone receptor positive breast cancer. *J Neur-Oncol* 2023;162(1):45-57. DOI: 10.1007/s11060-023-04276-9
32. Tolaney SM, Sahebjam S, Rhun EL, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Can Research* 2020;26(20):5310-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1764
33. Figura NB, Potluri TK, Mohammadi H, et al. CDK 4/6 inhibitors and stereotactic radiation in the management of hormone receptor positive breast cancer brain metastases. *J Neur-Oncol* 2019;144(3):583-9. DOI: 10.1007/s11060-019-03260-6
34. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Critical Reviews in Oncol Hematol* 2019;135:85-94. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.020
35. Pérez-García J, Batista MLS, Cortez P, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neur-Oncol* 2022;25(1):157-66. DOI: 10.1093/neuonc/noac144