

# ACTUALIZACIONES MÁS RECIENTES SOBRE EL CÁNCER DE MAMA HR+, HER2- EN ETAPA INICIAL: UNA INMERSIÓN PROFUNDA EN LA COMPRENSIÓN DE LOS DATOS Y SUS IMPLICACIONES

[www.medscape.org/interview/ebc-data-spanish](http://www.medscape.org/interview/ebc-data-spanish)

**William J. Gradishar, MD:** Hola, soy Bill Gradishar, jefe de Hematología y Oncología y profesor de Oncología de la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern. Bienvenidos a este programa titulado “Actualizaciones más recientes sobre el cáncer de mama HR-positivo/HER2-negativo en etapa inicial: una inmersión profunda en la comprensión de los datos y sus implicaciones”.

Hoy me acompaña Stephen Johnston, que es profesor de Medicina del Cáncer de Mama y jefe de Oncología Mamaria en el Royal Marsden y el Instituto de Investigación Oncológica en Londres. Bienvenido, Stephen.

**Stephen R.D. Johnston, MA, FRCP, PhD:** Hola Bill. Muchas gracias por invitarme a participar.

**Dr. Gradishar:** Hoy vamos a dedicar algún tiempo a analizar los datos actuales sobre el tratamiento del cáncer de mama en etapa inicial positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2-). Es importante reconocer que, aunque en los últimos años hemos logrado avances significativos que demuestran claramente que el uso de la endocrinoterapia (ET) en esta población reduce el riesgo de recidiva, tenemos muchas preguntas que siguen sin respuesta y requieren más investigación. Entre ellas se incluye la identificación de pacientes con más riesgo de recidiva, porque ahora disponemos de algunas maniobras que potencialmente podrían reducir el riesgo para esas pacientes. Pero, repito, no queremos aplicar esas estrategias a todas las pacientes.

También necesitamos comprender quiénes son las pacientes que presentan resistencia endocrina primaria y pueden no beneficiarse de nuestras estrategias habituales de monoterapia con ET. Por último, debemos tener una comprensión sobre cómo prevenir o retrasar las recidivas añadiendo nuevas modalidades a nuestras pautas de tratamiento. Por supuesto, cuando pensamos en lo que se ha presentado en los últimos años, sabemos que hay fármacos nuevos que pueden añadirse a la monoterapia, similar a lo que hacemos en caso de metástasis, al menos en ciertas poblaciones, que han reducido aún más el riesgo de recidiva de la enfermedad.

Sabemos por varios conjuntos de datos que se puede definir a grandes rasgos el riesgo de recidiva en función del volumen de la enfermedad. A menudo me baso en el ejemplo de los datos de New England Journal of Medicine. En cuanto a las pacientes que habían recibido tamoxifeno durante 5 años, podemos ver desde pacientes de bajo riesgo hasta pacientes de alto riesgo en función del volumen de la enfermedad, desde tumores pequeños con ganglios negativos hasta tumores más grandes con un mayor número de ganglios linfáticos afectados. A medida que se realiza el seguimiento de esas pacientes en el transcurso del tiempo, 5, 10, 15 y

20 años, observamos que una fracción cada vez mayor de ellas, tanto en el grupo de bajo riesgo como en el de alto riesgo, presentarán una recidiva muy tarde en el curso del seguimiento. Desde luego, cuanto mayor es el riesgo, mayor es la probabilidad de que una paciente desarrolle una recidiva de la enfermedad. Por lo tanto, comprendiendo esto y también utilizando potencialmente otras herramientas moleculares, podemos refinar nuestra comprensión de qué pacientes necesitan más tratamientos y cuáles pueden evitarlos.

El otro aspecto que hemos llegado a apreciar en los últimos años, y Stephen hablará de esto en unos minutos, es que con la adición de nuevos fármacos, muchos de los cuales se desarrollaron por primera vez para pacientes con enfermedad metastásica, como por ejemplo los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (cyclin-dependent kinases, CDK) 4/6, ahora tenemos esos fármacos a nuestra disposición en el entorno clínico para la etapa inicial en pacientes en alto riesgo, específicamente abemaciclib. Además, también sabemos que, aunque a menudo se considera que los inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP) son más útiles en pacientes tal vez con enfermedad triple negativa, en la que son más frecuentes las mutaciones de *BRCA*, sabemos que en el universo de pacientes con receptores de estrógenos (ER) positivos, hay más pacientes que albergan mutaciones de *BRCA* que pueden ser elegibles para recibir un inhibidor de la PARP a fin de reducir aún más el riesgo de recidiva. Estos son solo 2 ejemplos en los que añadir fármacos a nuestra estrategia endocrina típica para reducir el riesgo puede potenciar aún más el efecto y, con el tiempo, disminuir el número de pacientes que desarrollan metástasis.

Ahora disponemos de guías clínicas que nos ayudan a pensar en cómo incorporar o integrar estos tratamientos en nuestros programas adyuvantes. Si pensamos en abemaciclib, del que nos hablará Stephen en un momento, tenemos diferentes versiones de las recomendaciones. Algunas de ellas se basan únicamente en características clínicas como el número de ganglios linfáticos afectados o si existe o no una mayor expresión de Ki-67. Veremos cómo estas diferencias pueden influir en lo que hacemos en la clínica.

Me gustaría que hablemos un poco con Stephen porque ha trabajado mucho, en particular con el ensayo monarchE, que condujo a la aprobación de abemaciclib en el contexto adyuvante (posquirúrgico). Me gustaría conocer su opinión sobre cómo las guías clínicas pueden diferir un poco entre las organizaciones y cómo las integramos en la clínica. ¿Cómo las utilizamos?

**Dr. Johnston:** Gracias, Bill. Creo que como usted dice, y vamos a entrar en detalles en un minuto, el ensayo monarchE fue diseñado para observar a aquellas pacientes de alto riesgo. Como usted ha señalado claramente, las características clínico-patológicas de la carga ganglionar, el grado y el tamaño del tumor son 3 cosas que sabemos sobre nuestras pacientes cuando analizamos los casos en nuestras juntas tumorales semanales y nos permiten identificar rápidamente a esas pacientes de alto riesgo.

La adición del índice Ki-67, que era un objetivo exploratorio en el ensayo, fue para ver si eso nos permitía observar la resistencia biológica a la endocrinoterapia, los cánceres de mayor riesgo, más de tipo luminal B, y si tenían un riesgo aún mayor por encima de las características clínicas patológicas.

Examinaremos los datos, los nuevos datos, así como los niveles altos y bajos de Ki-67. Pero Bill, ¿ha habido en EE. UU. mucha confusión debido a la discrepancia entre la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y su requisito de un índice Ki-67 elevado además de las características clínicas patológicas frente a las guías clínicas de la American Society of Clinical Oncology (ASCO®) y la Red Nacional de Cáncer Integral (National Comprehensive Cancer

Network, NCCN), que coinciden más con el ensayo clínico con las características clínicas directas de alto riesgo? ¿Cree que esto cambiará cuando se analicen en detalle los nuevos datos?

**Dr. Gradishar:** Podría ser. Es decir, ahora mismo en EE. UU., si algo se aprueba y la NCCN, por ejemplo, o la ASCO®, lo adoptan en sus guías clínicas, a menudo lo que nos limita más que nada es la cobertura del seguro. Mientras cumplamos los criterios que ASCO® o NCCN aprobaron, por lo general estamos bien. No me sorprendería, y obviamente no soy portavoz de la FDA, que esas recomendaciones puedan sufrir algún ajuste con el tiempo.

Pero también quería hacerle una pregunta, y es toda esta noción de mirar el índice Ki-67. Ciertamente comprendo los motivos por los que se hizo, pero algunos de los patólogos expertos en mama cuestionan a menudo la confiabilidad del índice Ki-67. Hay una zona gris entre el 5% y el 30% en la que no están tan seguros de lo que realmente representa o cuán confiable es la lectura. ¿Considera usted que puede haber un problema potencial con estos criterios?

**Dr. Johnston:** Sí, creo que es uno de los principales problemas. Es decir, existen guías clínicas estandarizadas sobre cómo medir el índice Ki-67, el ensayo, el anticuerpo a utilizar, etc. Pero tiene toda la razón. La cuestión clave es la puntuación. Todo el mundo sabe que un valor bajo de Ki-67, menos del 5%, es un buen pronóstico. Todo el mundo sabe que un valor alto de Ki-67 de 130, es un mal pronóstico. Es esa parte en el medio. En el ensayo se analizó todo de forma centralizada, y el valor de corte fue 20%. Pero, si alguien tiene características de alto riesgo y un índice Ki-67 del 15%, quizás el análisis del tumor de otra persona le daría tal vez una puntuación del 20%. Existe un elemento de subjetividad por parte del patólogo. En el ensayo se obtuvo una puntuación cuantitativa mediante análisis de imágenes. Pero en la práctica comunitaria habitual, eso no sucede.

Se obtiene variabilidad sobre todo en torno al valor de corte. Por eso, en otros lugares donde la aprobación del fármaco es independiente del índice Ki-67 y se basa en las características clínicas patológicas, medir el Ki-67 no es un problema porque no es necesario para que se apruebe el fármaco. Pero como hablaremos en un momento, creo que el índice Ki-67 fue elegido inicialmente por la FDA porque eran las pacientes realmente de alto riesgo. Veamos los datos más recientes. A la hora de ponderar un nuevo fármaco con los efectos secundarios y la existencia o no de una señal de supervivencia, quizá estaban siendo prudentes al optar primero por las pacientes de muy alto riesgo hasta que los datos maduraran. Pero como veremos, los datos están madurando muy bien ahora y eso puede cambiar la perspectiva.

**Dr. Gradishar:** Bien, Stephen, nos ha puesto al día en San Antonio hace unos días con los datos actualizados del monarchE. Creo que, a los ojos de cualquiera, los datos son tranquilizadores. ¿Le importaría repasar esos datos?

**Dr. Johnston:** Por supuesto. Excelente. Gracias. Como todos sabemos, abemaciclib adyuvante se aprobó hace aproximadamente un año con base en el ensayo monarchE, que demostró una mejora significativa tanto en la supervivencia libre de enfermedad invasiva como en la supervivencia libre de recidiva a distancia en estas poblaciones de pacientes de alto riesgo. Pero la mediana de seguimiento del análisis inicial fue de solo 15 meses. Se pensaba que era muy pronto. El análisis posterior a los 27 meses en el momento de la aprobación sí mostró un beneficio sostenido. Pero creo que se estaba esperando realmente para ver si transcurridos los 2 años de período de tratamiento, si ese beneficio se mantendría.

Entonces, el nuevo análisis fue un análisis intermedio de supervivencia global planificado de antemano y definido para que se realizara 2 años después de que se hubieran analizado y presentado los datos del criterio principal de valoración. Ninguna de las pacientes reciben ya abemaciclib. La mediana de seguimiento es ahora de 42 meses. El análisis incluye ahora un análisis de referencia definitivo de 4 años. Ahora hay 835 eventos que contribuyen a este estudio, frente a los 320 eventos cuando se anunciaron los primeros datos.

Sólo para recordarles a todos, el diseño del ensayo tenía 2 cohortes de pacientes con ganglios positivos de alto riesgo. Se definieron en la cohorte 1, que era el 91% de las pacientes, como aquellas con 4 o más ganglios, o con 1 a 3 ganglios, tenían que tener un factor adicional, o bien un tumor de grado 3 o un tumor de gran tamaño, T3, de más de 5 centímetros. Eso se ha correlacionado, como Bill ha demostrado anteriormente, con ese 30% de riesgo de recidiva con endocrinoterapia sola a los 5 años. Estas son las pacientes de alto riesgo. La gran mayoría del ensayo, el 95%, había recibido quimioterapia, ya sea como tratamiento neoadyuvante (prequirúrgico) o adyuvante (posquirúrgico). A pesar de la atención estándar, los datos históricos indican que estas pacientes siguen teniendo un riesgo de recidiva de hasta 25%, 30% en los primeros 5 años. Por lo tanto, a menudo podemos hacer algo mejor si seleccionamos a estas pacientes y buscamos un nuevo fármaco.

Hubo una segunda cohorte más pequeña, una cohorte exploratoria, que se añadió más tarde a petición de las autoridades sanitarias para analizar esos factores de riesgo intermedios. Entonces, de 1 a 3 ganglios, tumores de grado 1 o grado 2, T1 o T2. No fueron los cánceres grandes de alto grado, pero el único factor fue un valor alto del Ki-67. Ahora se trata de una cohorte más pequeña y todavía no disponemos de datos suficientes en ese análisis, y había menos de un 9% de pacientes en el ensayo. Pero lo que sí medimos fue el índice Ki-67 en toda la cohorte 1, algo de lo que hablaremos en un segundo.

Entonces, después del tratamiento estándar —cirugía, quimio, radioterapia— las pacientes fueron aleatorizadas a endocrinoterapia con o sin abemaciclib durante 2 años, el llamado período de tratamiento, y luego a endocrinoterapia adyuvante para continuar entre 3 y 8 años. El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva, los criterios de valoración secundarios clave, la supervivencia global, la supervivencia libre de recidiva a distancia y la tolerabilidad, y es importante recordar que las pacientes fueron estadificadas al inicio para demostrar que no había indicios de enfermedad metastásica.

Los nuevos datos de las curvas de Kaplan-Meier que presentamos la semana pasada en San Antonio muestran el análisis actualizado de este ensayo. Lo primero que hay que observar es el criterio de valoración primario consistente en la supervivencia libre de enfermedad invasiva. Las curvas de Kaplan-Meier, que se separaban al principio, siguen separándose y parecen alejarse en términos de diferencia absoluta. Ahora, a los 4 años, tenemos una diferencia absoluta del 6,4% entre la ET sola y la ET más abemaciclib. Un cociente de riesgos instantáneos (HR) de 0,664 indica una reducción del 33,6% en el riesgo de desarrollar un evento, que mide el área entre las curvas. Este análisis de 4 años se realiza 2 años después de que los pacientes terminaran el tratamiento. Por lo tanto, no hay indicios de que las curvas empiecen a volver a juntarse. Más bien, parece que se están separando cada vez más. Esto puede indicar lo que llamamos un efecto de arrastre, que ya hemos visto antes con la ET. Esta es la conclusión principal que interpretamos de los nuevos datos. No importaba realmente el subgrupo de pacientes. Parece haber beneficios en todos los subgrupos predefinidos.

Cuando se analiza la supervivencia libre de recidiva a distancia, lo que excluye la recidiva local, solo se habla de recidivas metastásicas o muerte por cualquier causa. De nuevo, vemos una

separación similar de las curvas y un grado de beneficio que parece aumentar con el paso del tiempo.

Hubo un análisis de supervivencia global porque se trataba de un análisis intermedio de supervivencia global, pero los datos de supervivencia global en este momento eran inmaduros. Eso es porque solo se produjeron 330 muertes. Es menos del 6% de las pacientes de la población. En casi cualquier estudio sobre tratamiento adyuvante, hay que hacer un seguimiento de las pacientes durante mucho tiempo para ver cuál es el efecto de ese tratamiento del cáncer de mama temprano en la supervivencia global. Dicho eso, hay menos muertes desde el punto de vista numérico, 157 frente a 173 con la ET sola. La estimación puntual del cociente de riesgos instantáneos es ahora 0,929. Originalmente, en los análisis anteriores rondaba la marca 1. Ahora se está moviendo, lo que indica que puede empezar a haber una separación de esas curvas. Mostré el análisis de pacientes que tuvieron un evento de recidiva a distancia, que fue la muerte por cualquier causa o evidencia de enfermedad metastásica. Cuando observamos el número de pacientes que han tenido recidiva con enfermedad metastásica y que actualmente están vivas recibiendo tratamiento, la mitad se encuentra en el grupo de abemaciclib y ET en comparación con ET. Con el tiempo, esto podría traducirse en un impacto en la supervivencia global. Pero sabemos que en el cáncer de mama luminal metastásico, las pacientes pueden seguir con ET durante un tiempo.

Cuando hicimos un análisis en fases o un análisis por tramos de los cocientes de riesgos instantáneos, pudimos comprobar que estos disminuían año tras año. Este fue un análisis exploratorio, pero otra forma de cuantificar el hecho de que las curvas parecen separarse.

Ahora el comentario final que voy a hacer, Bill, es sobre los datos de Ki-67, porque como he dicho, se midió en las pacientes que estaban en la cohorte 1. Es importante ver si en esa cohorte parece haber ningún o igual beneficio en los grupos con índices Ki-67 altos e índices Ki-67 bajos. El análisis aquí muestra que, de nuevo, en las pacientes con índices Ki-67 altos, que fueron la mitad de las pacientes de la cohorte 1, más de 2000 pacientes, que tienen el mayor riesgo de recidiva. De hecho, en tratamiento con ET sola, una cuarta parte de esos pacientes, el 25%, efectivamente experimentó recidiva a los 4 años. Esto se reduce significativamente al añadir abemaciclib. Parece que la adición de abemaciclib funciona muy bien en las pacientes con niveles altos de Ki-67.

Pero si nos fijamos en el grupo con niveles bajos de Ki-67, en realidad vemos un grado relativamente similar de beneficio. En realidad, las curvas también se separan de tal manera que el cociente de riesgos instantáneos para un Ki-67 bajo es de 0,624. Es de 0,618 para un índice Ki-67 alto. Si bien el índice Ki-67 es un factor pronóstico importante e identifica a un grupo de mayor riesgo además de las características clínico-patológicas, en el caso de niveles bajos de Ki-67, sus eventos son menores porque tienen un pronóstico ligeramente mejor. Pero sigue habiendo una separación de las curvas y beneficios con un índice Ki-67 bajo. Así que esos son los datos más maduros. Será interesante ver cuál es la opinión de la autoridad reguladora al respecto.

No hubo indicios de nuevos efectos secundarios. Los médicos clínicos conocen bien el perfil de tolerabilidad del fármaco. Se trata de proporcionar un manejo clínico precoz y rápido de la diarrea, realizar ajustes en las dosis y suspenderlas cuando sea necesario, lo cual fue algo frecuente: 43% y 60% tuvieron un ajuste de dosis o una interrupción de dosis en algún momento. Si uno logra que las pacientes tomen bien el fármaco en los primeros 2 o 3 meses, si se encuentra la dosis adecuada, eso les permite permanecer en el estudio durante los 2 años. Al permanecer en el estudio, es donde creo que obtenemos el grado de beneficio.

Pues bien, Bill, creo que los nuevos datos son muy tranquilizadores en el sentido de que el beneficio no solo persiste, sino que, en todo caso, parece ser cada vez mayor. No sé cuál fue su reacción o su opinión al respecto, si le sorprendió ver que la curva se separaba o si cree que eso es biológicamente coherente con lo que se podría estar logrando aquí.

**Dr. Gradishar:** Fue una grata sorpresa. Es decir, creo que los datos, en particular con lo que parece ser un efecto de arrastre y un beneficio que aumenta con el tiempo, van a dar lugar a que probablemente más pacientes tomen el fármaco, como probablemente deberían. Creo que la otra cuestión sobre la que muchas personas probablemente se mostraron escépticas es sobre la conclusión. Es decir, si se controla la toxicidad, se puede mantener a los pacientes dentro del ensayo. No sé si usted sabrá decirme de memoria, probablemente sí, cuál fue la fracción de pacientes que realmente interrumpió la toma del fármaco, pero que en realidad fue relativamente modesta en comparación con algunos de los otros ensayos sobre tratamientos adyuvantes.

**Dr. Johnston:** Fue un 18% en general, pero ciertamente las interrupciones en la toma del fármaco debido a diarrea, por ejemplo, solo fueron del 5%. Puede tratarse de pacientes que acaban de recibir quimioterapia, están agotadas, cansadas, y entonces deciden que no desean un nuevo fármaco que les produce efectos secundarios. Pero creo que el punto clave de la educación es que si uno se toma ese tiempo y se hace un esfuerzo en los primeros 3 meses para trabajar con la paciente, tal vez ajustando la dosis, entonces es más probable que sea posible mantenerlas en el estudio. La frecuencia de eventos adversos disminuye notablemente después de los primeros 2 a 3 meses.

**Dr. Gradishar:** Una de las otras cosas que mencioné al principio, y solo quiero saber su comentario antes de que olvide que lo dije, es que el otro fármaco que es potencialmente útil en esta población si tienen una mutación de *BRCA* es el inhibidor de la PARP, olaparib. Cuando se piensa en una población positiva para el receptor de estrógenos (ER) de alto riesgo con los datos que usted acaba de presentar, así como los datos del ensayo sobre olaparib, ¿qué opina de utilizar uno en lugar del otro o tal vez ambos en secuencia?

**Dr. Johnston:** Sí, eso es algo sobre lo que me preguntan mucho. En el ensayo Olympia, solo hubo un 17% que fue ER-positivo. Se realizó principalmente con los cánceres triple negativo. Pero dicho esto, las pacientes ER-positivo pueden tener expresión de *BRCA* y la estimación puntual sobre el cociente de riesgos instantáneos para el beneficio de olaparib y la señal de supervivencia, como usted sabe, se estaba moviendo en esa dirección correcta. Sería difícil negar a una paciente con mutación de *BRCA* el acceso a olaparib. Ahora, con olaparib se da 1 año de tratamiento. Dos con abemaciclib. Ambos causan cierto grado de anemia y supresión menor. Por lo tanto, las combinaciones no son una opción en absoluto. Lo que he dicho cuando se me hizo esta pregunta es que probablemente elegiría olaparib primero porque implica 1 año de tratamiento y es para el *BRCA*, en caso de que el *BRCA* sea la causa. Pero si se trata de una paciente de alto riesgo con ganglios afectados y muchos ganglios, es muy tentador administrarle abemaciclib en secuencia después de eso.

Dicho esto, en el ensayo, ingresaron a los 3 meses de empezar su ET y no hay ensayos o estudios de administración diferida de abemaciclib. Pero, si nos fijamos en esa curva de ET sola, muestra una tasa de progresión creciente sobre una base constante, y por lo tanto es difícil creer que no tendría un impacto si apareciera un año o más tarde, si todavía están en riesgo. Creo que si uno se enfrenta a esos raros escenarios de una paciente con *BRCA* y ER-

positivo de alto riesgo, el tratamiento secuencial sería el camino a seguir en lugar de uno u otro, pero ciertamente no la combinación.

**Dr. Gradishar:** Sí, y estoy de acuerdo. Creo que este es el tipo de cosas que, como usted ha señalado, al hablar de la toxicidad con la paciente se debe hacer desde un principio y hacerlo bien, se tiene que lograr que las pacientes que puedan ser elegibles para ambos fármacos sean conscientes de la posibilidad de que se pueda secuenciar estos fármacos con el tiempo; y no sorprenderlas de repente después de un año o 2 años de tratamiento y decirles que tienen que tomar otro fármaco. Porque creo que va a hacer falta una paciente muy motivada, pero también será la paciente quien tendrá que enfrentar un riesgo elevado.

Hablemos un poco ahora sobre algunos de los otros ensayos que existen actualmente y que conocemos por los datos que se han presentado en el pasado. Sabemos que anteriormente se presentaron el ensayo PALLAS y el ensayo PENELOPE. Siendo PALLAS un ensayo importante que incluye pacientes con enfermedad en estadio 2/3 que recibieron palbociclib con ET. La duración del tratamiento fue de 2 años. En este ensayo, la tasa de interrupción del fármaco, ya que tocamos ese tema hace un momento, fue del 42%. Es decir, muy diferente a lo que estamos viendo en monarchE. Pero estamos viendo con decepción que no hay ningún beneficio en la adición de palbociclib a la ET en esa población. La supervivencia libre de enfermedad invasiva y la supervivencia libre de recidiva a distancia fueron prácticamente iguales y los especialistas en estadística están bastante convencidos de que, incluso con un seguimiento más prolongado, es poco probable que veamos grandes beneficios.

Por otro lado, PENELOPE-B fue un ensayo más pequeño con aproximadamente 1250 pacientes. Las participantes eran pacientes con enfermedad residual tras recibir quimioterapia neoadyuvante (prequirúrgica). Así que, por tener una enfermedad residual, tenían más riesgo de desarrollar un problema más adelante. Lo mismo en este caso. Las pacientes recibieron palbociclib más ET o ET sola. De nuevo, en este ensayo, aunque numéricamente cuando observamos los datos por primera vez, había alguna sugerencia de que quizás palbociclib tendría algún beneficio extra. Pero al final, cuando se analizó el seguimiento a los 2, 3 y 4 años con respecto a la supervivencia libre de enfermedad, el resultado fue prácticamente el mismo. Es decir, los ensayos con palbociclib no han demostrado un beneficio.

El que sigue por ahí pendiente y que aún no hemos visto es el ensayo NATALEE, otro ensayo muy importante, de aproximadamente 5000 pacientes, que reciben ET con o sin ribociclib, en este caso durante 3 años. No tenemos datos de este ensayo. Prevemos que llegarán, pero tendremos que determinar si el fármaco hace o no alguna diferencia.

Lo que nos lleva al último punto sobre el que me gustaría conocer su opinión. En el contexto de la enfermedad metastásica es donde por lo general empezamos a desarrollar fármacos para la enfermedad avanzada. Al principio observamos un efecto positivo uniforme al añadir un inhibidor de CDK4/6 a la ET, que realmente promovía la supervivencia libre de progresión (SLP), ya fuera que se tratara de una terapia de primera o de segunda línea. Quizá no tanto, o quizá eso esté cambiando un poco al observar los datos de supervivencia. Pero me gustaría conocer su opinión sobre por qué cree, al menos en el entorno adyuvante, por qué los resultados de estos ensayos, al menos los de palbociclib y abemaciclib, son tan diferentes con respecto a la mejoría o no de los resultados.

**Dr. Johnston:** Lo he pensado mucho desde que se publicaron los datos preliminares hace 2 años. Hubo realmente 4 razones posibles que muchas personas en el área han estado planteando. La primera, como usted dice, es si las altas tasas de interrupción del fármaco

fueron un problema. En el ensayo PALLAS había criterios muy estrictos sobre el desarrollo de neutropenia, que es más frecuente tanto con palbociclib como con ribociclib que con abemaciclib. Si se tenía grado 3 o 4, se debía detener la dosis y reducirla. Si volvía a ocurrir, se volvía a reducir la dosis un poco más. Si volvía a ocurrir, había que retirar a la paciente del estudio. En la práctica clínica, a menudo tratamos a estas pacientes de forma muy diferente, manteniéndolas en el estudio incluso con una neutropenia muy leve de grado 3, si se encuentran bien. Pero en el protocolo tuvieron que abandonar. Así que fue decepcionante que hubiera tantas interrupciones del fármaco. Pero un análisis del equipo de PALLAS ha examinado incluso a las pacientes que permanecieron en tratamiento con el fármaco en comparación con las que lo suspendieron, y no hubo ningún beneficio. Por lo tanto, es muy difícil argumentar que el problema fueron las interrupciones del fármaco.

La segunda cuestión fue acerca de la población del estudio, porque como usted señala, Bill, había algunas pacientes sin ganglios afectados, aproximadamente un 17%. Tenían enfermedades en etapa 2. No eran pacientes con ganglios afectados de alto riesgo. ¿Estaban tratando a un grupo de menor riesgo? Bueno, eso era potencialmente una explicación, pero incluso si observaban a las pacientes de alto riesgo, las mismas pacientes que estaban en el ensayo monarchE, era de alrededor de 56% en el ensayo PALLAS. Incluso en las pacientes de alto riesgo no se observó ningún beneficio.

La tercera cuestión es sobre las posibles diferencias entre los fármacos, ya sea en el esquema de administración de dosis o en las potencias del fármaco. En cuanto a las potencias, abemaciclib tiene mayor potencia contra CDK4 que palbociclib y ribociclib. Hay una inhibición más amplia de la cinasa. Inhibe algunas otras cinasas de forma más amplia que solo las CDK 4 y 6. Podría tener otros efectos. Pero como bien ha dicho, en la enfermedad metastásica los tres fármacos funcionan exactamente igual. El mismo grado de mejoría y los mismos cocientes de riesgos instantáneos para la SLP en primera y segunda línea. Por lo tanto, es difícil decir que los fármacos sean realmente muy diferentes en ese sentido.

Lo que nos lleva a la última cuestión sobre el esquema de administración de dosis. Realmente creo que esta es la posible razón clave por la que existen diferencias. El abemaciclib se administra en dosis continua. El palbociclib y el ribociclib se administran en dosis intermitente. En los estudios sobre tratamiento neoadyuvante en los que hemos estudiado ambos fármacos, palbociclib y abemaciclib antes de la cirugía, si se observa el marcador de proliferación Ki-67, se desactiva con el inhibidor de CDK. Pero en cuanto se suspende el fármaco, y con palbociclib, eso es lo que se hace de todas formas. Pero lo hemos hecho con abemaciclib en pacientes antes de la cirugía, y luego el nivel de Ki-67 en el tumor primario vuelve a subir. Se tiene que estar recibiendo el fármaco para que el Ki-67 se desactive. Se podría pensar que en la enfermedad metastásica no parece hacer una diferencia. Los tumores siguen reduciéndose, el beneficio en cuanto a la SLP es el mismo. Pero es un gran volumen tumoral. Se logra una enfermedad estable en la que los tumores no crecen ni cambian mucho, pero muy raramente se erradica la enfermedad. En el cáncer de mama en etapa inicial, se trata de una enfermedad microscópica que se intenta eliminar para curar y evitar que el cáncer reaparezca. Podría ser que la cinética de las células diminutas y microscópicas sea muy diferente en relación con la administración de dosis continua frente a la administración de dosis intermitente, en la que se puede o no estar eliminando todas las células si se adopta un enfoque de activación y desactivación.

Ahora la respuesta a eso será NATALEE, porque NATALEE tiene el mismo esquema de administración de dosis. Son tres semanas sí, una semana no. Así que, si NATALEE es positivo, en cierto modo desacredita esa teoría de que una administración de dosis continua es

la respuesta en el cáncer de mama en etapa inicial. En NATALEE se está evaluando, sin embargo, a los 3 años, no a los 2 años, así que ¿más tiempo será mejor? También se está evaluando una dosis más baja, 400 frente a 600, por lo que las interrupciones del fármaco debidas a toxicidad hematológica pueden ser menores. Esperamos con enorme interés los resultados de NATALEE que podrían ayudar a responder a este interrogante de por qué hay diferencias.

**Dr. Gradishar:** Vamos a cerrar el tema y lo que me gustaría hacer es ofrecer mi propia opinión basada, en gran parte, en la charla que hemos tenido. Creo que los datos que usted presentó en San Antonio son bastante convincentes y realmente posicionan al abemaciclib para esa población de pacientes que tienen mayor riesgo como algo que deberíamos considerar añadir a la ET. Desde luego, con una mejoría creciente, no estática. Las líneas no se están juntando, sino que en realidad se están separando cada vez más. Es una excelente justificación para considerar abemaciclib en esa población. Con respecto a los ensayos PENELOPE y PALLAS, es posible que conozcamos más datos de estos ensayos a medida que maduren, pero como se ha señalado antes, es bastante convincente desde el punto de vista estadístico que es poco probable que se observe una gran diferencia entre los grupos de tratamiento en esos ensayos.

El grande que todavía está en curso y que estamos esperando, como acaba de comentar Stephen, es el ensayo NATALEE. Este no solo abordará la cuestión de la duración, sino también la farmacología, y si el tratamiento continuo es importante o no. Con abemaciclib, es continuo, con palbociclib y ribociclib, no. Así que veremos. Esos datos se esperan para el año que viene, más o menos, y veremos si los nuevos datos que surjan de esos ensayos influyen en nuestra práctica. Bien, Stephen, también quiero conocer tu reflexión final. ¿Qué opinas sobre hacia dónde nos dirigimos?

**Dr. Johnston:** Sí, creo que, volviendo a cómo empezamos esta conversación, Bill, se trata de los grandes avances que hemos hecho a lo largo de los años con respecto al cáncer de mama ER+. Pero en términos de un tratamiento nuevo para añadir que supere a esta población de pacientes de alto riesgo que tienen recidivas tempranas, esto es, creo, un gran avance en cuanto a un nuevo tratamiento que claramente funciona. Los datos están madurando muy bien, son sin duda cada vez más sólidos y, por tanto, identificar a estas pacientes es algo fácil y directo basándose en características clínico-patológicas de alto riesgo y con ganglios positivos.

Creo que los datos sobre el índice Ki-67 también están madurando muy bien, que hay un beneficio independientemente de que haya una alta proliferación o una baja proliferación según el Ki-67. Estamos realizando un excelente trabajo traslacional en el ensayo para llevar a cabo un análisis mucho más profundo del perfil de expresión génica, la secuenciación del exoma completo, el plasma, el ADN, todo lo que es moderno en la biología del cáncer de mama para comprender en profundidad quién se beneficia o no. Pero creo que el índice Ki-67 no tiene por qué ser un factor discriminador de quién se beneficia o quién no. Se puede elegir a las pacientes en función de sus características de 4 o más ganglios o de 1 a 3 ganglios, de alto grado o volumen tumoral considerable. Es un número razonable de pacientes en nuestra consulta.

**Dr. Gradishar:** Bueno, eso es estupendo y quiero darle las gracias, Stephen. Ha sido una gran charla. Ha sido un gusto participar. Quiero dar las gracias a todos los que están escuchando por participar en esta actividad. A continuación, sírvanse responder a las preguntas que siguen y completar la evaluación. Muchas gracias.

*Esta transcripción ha sido editada por razones de estilo y claridad.*

**Exención de responsabilidad**

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Formación médica continuada (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite [www.medscape.org/viewarticle/987087](http://www.medscape.org/viewarticle/987087)

Si tiene preguntas relacionadas con el contenido de esta actividad educativa, comuníquese con el proveedor de la misma escribiendo a [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de Medscape, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en [medscape.org](http://medscape.org). Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional de atención médica calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC