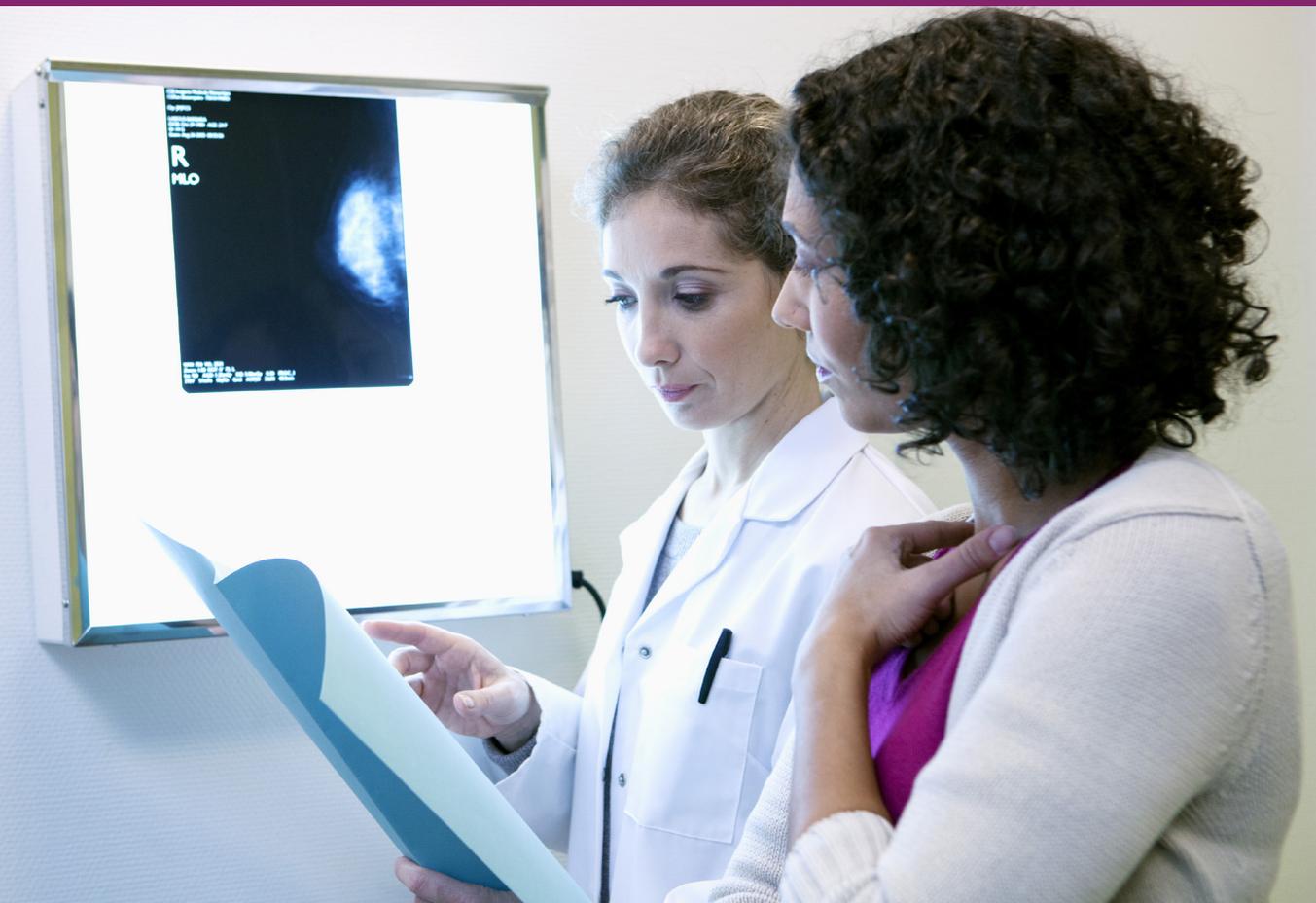


Medscape[®]
Oncology Global

Implantación de la intervención terapéutica en el cáncer de mama temprano HR+, HER2- de alto riesgo: Comprensión de las implicaciones para el pronóstico

Con el apoyo de una beca educativa de Lilly.



www.medscape.org/spotlight/hrebc-spanish

Público al que va dirigida:

Esta actividad está dirigida a oncólogos, ginecoobstetras, cirujanos y otros profesionales asistenciales que intervienen en la atención a pacientes con cáncer de mama temprano (CMT) HR+, HER2-.

Declaración del objetivo:

El objetivo de esta actividad es que los participantes sean más capaces de implementar el tratamiento más adecuado después de determinar el riesgo de recidiva para una paciente con CMT HR+, HER2-.

Objetivos de aprendizaje

Al finalizar esta actividad, los participantes podrán:

- Comparar la diferencia en cuanto al pronóstico para las pacientes con CMT HR+, HER2- de alto riesgo que reciben antineoplásicos orales
- Seleccionar las intervenciones terapéuticas apropiadas para reducir el riesgo de recidiva en pacientes con CMT HR+, HER2- de alto riesgo
- Determinar los retos que conlleva el uso del tratamiento adyuvante o posquirúrgico para pacientes con CMT HR+, HER2-



Joyce O'Shaughnessy, MD

Presidenta de Celebrating Women en Breast Cancer Research
Baylor University Medical Center
Directora
Programa de Investigación sobre el Cáncer de Mama
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, Estados Unidos



Javier Cortés, MD, PhD

Jefe del International Breast Cancer Center (IBCC)
Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
Barcelona, España



Aditya Bardia, MD, MPH

Director
Programa de Investigación sobre el Cáncer de Mama
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Capítulo 1: ANÁLISIS DE LOS Matices DE RIESGO ELEVADO DE RECIDIVA EN EL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO HR+, HER2-

El cáncer de mama temprano (CMT) con receptor hormonal (HR+) y sin receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2-) es una enfermedad heterogénea que puede mostrar una amplia variación en el riesgo de recidiva^[1]. Aproximadamente el 20 % de las pacientes con CMT HR+, HER2- experimentarán recidiva de la enfermedad en los primeros 10 años a pesar del tratamiento locorregional y sistémico óptimo^[2]. Esto ilustra la necesidad de reducir las tasas de recidiva en las pacientes con CMT HR+, HER2-, sobre todo en las pacientes con enfermedad de alto riesgo.

Evaluación del riesgo de recidiva en pacientes con CMT

Hay varios factores a tener en cuenta a la hora de determinar el riesgo de recidiva de una paciente.

Antecedentes y evaluación de la paciente. Se deben obtener los antecedentes personales y familiares de cáncer, seguidos de una exploración física. Los médicos deben evaluar el tamaño de la masa tumoral, identificar cualquier ganglio linfático (GL) palpable y buscar afectación cutánea, como eritema o edema. Es importante tener en cuenta cualquier signo clínico de enfermedad agresiva (p. ej., edema considerable, piel ulcerada) o afectación de los GL (p. ej., dolor en el brazo sin causa explicable). Las imágenes de mama, incluida la ecografía, se utilizan para evaluar la masa tumoral y los GL regionales, mamarios internos y supraclaviculares. La resonancia magnética (RM) también se puede considerar en determinados casos^[3,4].

Patología tumoral. Deben obtenerse biopsias por punción con aguja gruesa para identificar con precisión las características histológicas del tumor (p. ej., lobulillar, ductal, mixto) y el grado. Se debe realizar una evaluación cuantitativa del receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PgR) y HER2 mediante inmunohistoquímica (IHQ) o hibridación fluorescente in situ (FISH), o ambas a la vez. Los biomarcadores del cáncer de mama ayudan a predecir el comportamiento del cáncer; una enfermedad agresiva generalmente asociada a una amplificación de ER/PgR y HER2 más bajo o ausente, y un Ki-67 más alto^[3,4]. El Ki-67 es un biomarcador para la proliferación tumoral; sin embargo, la variabilidad de los resultados entre laboratorios y el debate sobre los umbrales adecuados son importantes al considerar el uso de las pruebas de Ki-67 para estimar el riesgo de recidiva^[5]. Si bien la puntuación del índice Ki-67 está recomendada en las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society of Medical Oncology, ESMO), la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network, NCCN[®]) ya no recomienda las pruebas de Ki-67 para la evaluación del riesgo^[3,4].

Los cánceres de mama agresivos y de crecimiento más rápido suelen ser más propensos a producir micrometástasis, aunque este no siempre es el caso. Un análisis retrospectivo de mujeres con CMT con afectación ganglionar mostró que la virulencia (crecimiento rápido o lento) y la metastagenicidad (propensión a la aparición de micrometástasis) eran 2 características independientes relacionadas con el pronóstico^[6]. Por ejemplo, un cáncer lobulillar invasivo podría tener un crecimiento lento, pero seguir teniendo 10 GL afectados y metástasis a distancia en el momento de la presentación.

Si las pacientes se someten a intervención quirúrgica, la evaluación anatomopatológica de la pieza quirúrgica definitiva determinará el tamaño tumoral, el grado y el estado de los biomarcadores en todo el cáncer y si hay invasión linfovascular.

Perfil de expresión génica. En algunas pacientes, el análisis de las características clínicas y las características patológicas indica claramente si se necesita quimioterapia adyuvante. Sin embargo, si sigue existiendo incertidumbre, el perfil de expresión génica puede proporcionar información adicional sobre el riesgo de recidiva de un individuo. Actualmente se dispone de análisis de perfiles de expresión multigénica, incluida la puntuación de recidiva de 21 genes (Oncotype DX) y los análisis con firma de 70 genes (MammaPrint)^[3,7]. Estos análisis se pueden utilizar no sólo para las decisiones de quimioterapia, sino también para identificar a pacientes que tienen un riesgo muy bajo de recidiva y podrían considerarse para endocrinoterapia (ET) de duración más corta cuando la tolerabilidad sea un problema.

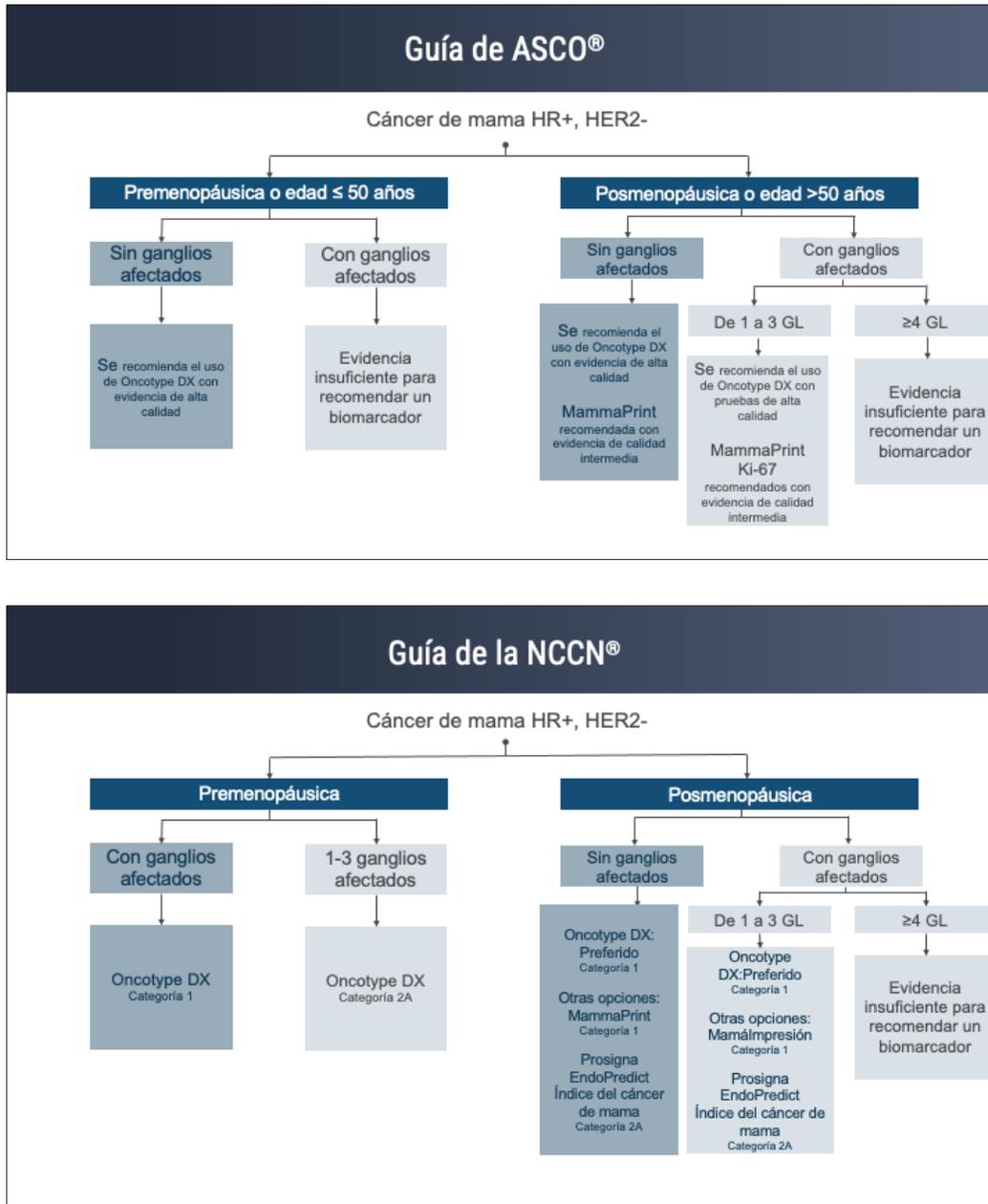
El ensayo Blueprint de 80 genes examina el subtipo intrínseco de un cáncer de mama individual y puede resultar útil para determinar la mejor forma de tratar los cánceres que no se ajustan al perfil clínico típico^[8]. Por ejemplo, si un cáncer de mama es débilmente positivo para ER, negativo para PgR y tiene un nivel alto de Ki-67, las pruebas moleculares pueden ayudar a determinar si el tumor es un subtipo luminal B o basal para fundamentar las decisiones de tratamiento posteriores.

Evaluaciones adicionales a considerar. Debe considerarse la estadificación mediante tomografía axial computarizada (TAC) y gammagrafía ósea para buscar metástasis a distancia u otros GL regionales afectados. Las tomografías por emisión de positrones (TEP) también pueden ser útiles en determinados casos. La estadificación precisa es fundamental pues garantiza un plan adecuado para la intervención quirúrgica, la radioterapia y el tratamiento sistémico que se implementarán. También se pueden realizar análisis de la línea germinal para las mutaciones de BRCA1/2 o PALB2, especialmente si se está considerando el tratamiento con un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP)^[3].

Definición de enfermedad de alto riesgo: ¿Qué dicen las guías?

Los criterios para el cáncer de mama HR+, HER2- de alto riesgo difieren en función de las guías utilizadas y de las decisiones clínicas que se están considerando. Para las decisiones relativas a la necesidad de quimioterapia postquirúrgica, las guías sobre cáncer de mama recomiendan el uso de análisis de perfil de expresión génica. Las guías de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO[®]) y la NCCN[®] se resumen en la figura 1. Ambas recomiendan realizar pruebas a las pacientes sin afectación ganglionar (independientemente del estado menopáusico) y a las pacientes posmenopáusicas con 1 a 3 GL afectados^[3,7]. Las guías de la NCCN[®] también recomiendan considerar la realización de pruebas de Oncotype DX a las pacientes premenopáusicas con 1 a 3 GL afectados^[3]. Las guías de la ESMO establecen que se puede considerar la elaboración de perfiles de expresión génica en pacientes con CMT HR+, HER2- para añadir información sobre el pronóstico o predictiva y guiar las decisiones de tratamiento^[4]. Las guías de la Facultad Europea de Oncología (European School of Oncology, ESO) y la ESMO no recomiendan el uso de estos análisis en pacientes <40 años de edad debido a la falta de datos de ensayos clínicos en este grupo de edad^[9].

Figura 1. Guías sobre biomarcadores para el CMT HR+, HER2-^[3,7]



Para las decisiones relativas al uso de un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 como tratamiento postquirúrgico, la enfermedad de alto riesgo se determina en función del número de GL afectados, el grado histológico, el tamaño del tumor o la puntuación Ki-67, o los elementos a la vez. Tanto la guía de la ASCO® como la de la NCCN® definen el riesgo elevado en este marco como ≥4 GL afectados o de 1 a 3 GL afectados con ≥1 de lo siguiente: enfermedad de grado 3 o tamaño del tumor ≥5 cm. La guía de la ASCO® también incluye un Ki-67 ≥20 % como factor de riesgo para las pacientes con 1 a 3 GL afectados, mientras que las actualizaciones recientes de la guía de la NCCN® eliminaron la expresión de Ki-67 como marcador de la enfermedad de alto riesgo^[3,10].

Datos que respaldan añadir tratamiento de acción molecular específica para el CMT HR+, HER2- de alto riesgo

El riesgo persistente de recidiva de la enfermedad en las pacientes con CMT HR+, HER2- de alto riesgo sigue impulsando la investigación de los enfoques combinados para aumentar la eficacia en comparación con la ET por sí sola.

Abemaciclib. El inhibidor de CDK 4/6 abemaciclib se evaluó como tratamiento postquirúrgico en el estudio en fase III monarchE, que definió el CMT de alto riesgo como ≥ 4 GL afectados o 1 a 3 GL afectados con un tumor de grado III, tamaño tumoral ≥ 5 cm o Ki-67 ≥ 20 %. Las pacientes recibieron ET estándar con o sin abemaciclib durante 2 años^[11]. Después de una mediana de seguimiento de 42 meses, la adición de abemaciclib adyuvante demostró un beneficio mantenido en la sobrevida sin enfermedad invasiva (SSEI) (cociente de riesgos instantáneos 0,664; $p < 0,0001$) y la sobrevida sin recidiva a distancia (SSRD) (cociente de riesgos instantáneos 0,659; $p < 0,0001$), con una mejora absoluta en la SSEI a 4 años del 6,4 % y una SSRD a 4 años del 5,9 %^[11]. Los datos de sobrevida general (SG) siguen siendo inmaduros, aunque hubo un número sustancialmente menor de pacientes que habían desarrollado metástasis en el grupo tratado con abemaciclib (125 frente a 249 para la ET sola). Es necesario un seguimiento adicional para determinar si esto se traducirá en menos muertes relacionadas con el cáncer^[12].

El beneficio en la SSEI fue uniforme en todos los subgrupos de pacientes examinadas. El índice Ki-67 fue pronóstico en esta población de pacientes, aunque el beneficio de abemaciclib adyuvante fue uniforme independientemente de la puntuación de Ki-67^[12]. El análisis según la edad también mostró beneficios y tolerabilidad constantes en pacientes < 65 y ≥ 65 años de edad que recibían abemaciclib. Si bien las tasas de efectos adversos (EA) fueron similares en los 2 grupos de edad, las pacientes de mayor edad presentaron tasas más altas de ajuste de la dosis. Las pacientes que interrumpieron o redujeron la dosis tuvieron un beneficio similar con abemaciclib que aquellas que no necesitaron modificar la dosis, lo que indica una necesidad de asesorar mejor a las pacientes mayores sobre el tratamiento y la vigilancia de los EA para evitar interrupciones innecesarias del tratamiento^[13].

Los EA más frecuentes asociados con abemaciclib fueron efectos secundarios gastrointestinales (p. ej., diarrea, náuseas), infección, fatiga y citopenias. Los efectos adversos de grado 3/4 en el grupo tratado con abemaciclib fueron neutrocitopenia (19,6 %), diarrea (7,8 %), infecciones (5,6 %) y fatiga (2,9 %). Se produjeron episodios tromboembólicos venosos de cualquier grado y enfermedad pulmonar intersticial en el 2,5 % y el 3,2 % de las pacientes, respectivamente^[14].

Con base en estos datos, abemaciclib fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) en combinación con la ET para el tratamiento adyuvante de pacientes con CMT HR+, HER2- con afectación ganglionar y alto riesgo de recidiva^[15,16]. La aprobación reguladora inicial de la FDA también requería que los tumores tuvieran una puntuación de Ki-67 ≥ 20 %, pero este requisito se eliminó en marzo de 2023^[15]. Las guías actualizadas de ASCO®, NCCN® y ESMO respaldan la definición de intención de tratar de la enfermedad de alto riesgo del estudio monarchE.^[3,9,10]

Tabla 4. Eficacia de los fármacos dirigidos en el CMT HR+, HER2-

Ensayo	monarchE ^[12]		NATALEE ^[17]		OlympiA ^[18,19]	
	Abemaciclib + ET	ET sola	Ribociclib + ET	ET sola	Olaparib + ET	ET sola
n	2808	2829	2549	2552	168	157
SSEI a 4 años, %	85,8	79,4	NI	NI	80,1	76,6
	Hazard ratio 0,664; $p < 0,0001$		-		-	
SSEI a 3 años, %	89,2	84,4	90,4	87,1	83,5	77,2
	NI		Hazard ratio 0,748; $p = 0,0014$		Hazard ratio (IC del 95%)	
SSRE a 4 años, %	88,4	82,5	NI	NI	82,1	77,7
	Hazard ratio 0,659; $p < 0,0001$		-		NI	
SSRD o SSED a los 3 años, %	SSRE 90.8	SSRE 86.6	SSED: 90.8	SSED: 88,6	NI	NI
	NI		Hazard ratio 0,739; $p = 0,0017$		-	

ET, endocrinoterapia (hormonoterapia); NI: no informado; SSEI, sobrevida sin enfermedad invasiva; SSED, sobrevida sin enfermedad a distancia; SSRE, sobrevida sin recidiva de enfermedad

Ribociclib. En el ensayo en curso de fase III NATALEE se compara un inhibidor de la aromatasas no esteroideo (con goserelina para pacientes premenopáusicas) con o sin ribociclib a una dosis de 400 mg al día durante 21 días de un ciclo de 28 días por 3 años. Esta dosis se seleccionó para mejorar la tolerabilidad en comparación con la dosis de 600 mg utilizada en caso de metástasis. Los criterios de aptitud difieren de los del ensayo monarchE e incluyen a pacientes con enfermedad en estadio III con CME HR+, HER2-; estadio II con ganglios afectados (N1); o enfermedad en estadio II sin afectación ganglionar con grado 3, una puntuación elevada de recidiva de 21 genes, firma génica de 70 genes de alto riesgo o Ki-67 ≥ 20 %^[17].

Con una mediana de seguimiento de 27,7 meses, el criterio de valoración principal de la SSEI fue significativamente mayor cuando se añadió ribociclib (cociente de riesgos instantáneos: 0,748; $p = 0,0014$), con un beneficio absoluto en la SSEI del 3,3 % a los 3 años (Tabla 1). El beneficio fue uniforme en todos los subgrupos de pacientes, incluidas las pacientes con enfermedad en estadio II y sin GL afectados. La sobrevida sin enfermedad a distancia (SSED) también mejoró con ribociclib (cociente de riesgos instantáneos: 0,739; $p = 0,0017$), con un beneficio absoluto del 2,2 % a los 3 años^[17].

La adición de ribociclib aumentó las tasas de neutropenia de grado 3/4 (43,8 % frente al 0,8 %), EA relacionados con el hígado (8,3 % frente al 1,5 %) y prolongación del intervalo QT (1,0 % frente al 0,5 %). Los EA de cualquier grado más frecuentes en el grupo tratado con la combinación fueron neutropenia (62,1 %), artralgias (36,5 %), EA relacionados con el hígado (25,4 %), náuseas (23,0 %), cefalea (22,0 %) y fatiga (21,9 %)^[17]. Con base en estos datos, ribociclib está actualmente en revisión por las autoridades sanitarias

Olaparib. En el ensayo en fase III OlympiA se comparó durante 1 año el inhibidor de PARP olaparib con placebo en pacientes con CMT con mutación de BRCA1/2 de alto riesgo y HER2-. Las pacientes con enfermedad positiva para HR también recibieron ET concurrente. Las pacientes con enfermedad HR+ debían tener ≥ 4 GL afectados si se habían sometido a una intervención quirúrgica inicial, y los que recibieron quimioterapia neoadyuvante o prequirúrgica debían tener enfermedad residual en el momento de la intervención quirúrgica y debían tener una puntuación CPS+EG (estadio clínico y patológico y expresión de ER y grado histológico) ≥ 3 .

Después de una mediana de seguimiento de 2,5 años, la SSEI y la SSED mejoraron significativamente con olaparib en la población general. Específicamente en la cohorte HR+, HER2-, la SSEI a los 3 años fue del 83,5 % frente al 77,2 % (cociente de riesgos instantáneos: 0,70)^[18]. Después de una mediana de seguimiento de 3,5 años, la SG a los 4 años fue del 88,1 % con olaparib frente al 86,3 % para el control (cociente de riesgos instantáneos: 0,897). La SSEI y la SSED a cuatro años coincidieron con el informe anterior, lo que indica un beneficio mantenido en el curso del tiempo^[19].

Los EA de grado 3/4 más frecuentes en el grupo tratado con olaparib fueron anemia (8,7 %), neutropenia (4,8 %) y leucopenia (3,0 %). Los EA de cualquier grado más frecuentes fueron náuseas (56,9 %), fatiga (40,1 %), anemia (23,5 %), vómitos (22,6 %) y cefalea (19,8 %)^[18]. Con base en estos datos, olaparib está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento postquirúrgico de pacientes con CMT de alto riesgo HER2- y con mutación de la estirpe germinal BRCA1/2 [gBRCA1/2] tras un tratamiento previo con quimioterapia^[20,21].

Riesgo de recidiva con endocrinoterapia sola

Los grupos de control de los estudios aleatorizados de los inhibidores de CDK 4/6 para el tratamiento adyuvante pueden ayudar a informar sobre el riesgo de recidiva en las pacientes que solo reciben ET adyuvante para el CMT HR+, HER2- de alto riesgo. En los ensayos monarchE y NATALEE, las tasas estimadas de SSEI a los 4 años y a los 3 años en los grupos asignados a monoterapia con ET fueron del 79,4 % y 87,1 %, respectivamente^[11,17]. El ensayo en fase III PENELOPE-B de palbociclib posquirúrgico en el grupo con CME HR+, HER2- refirió una SSEI a los 3 años y a los 4 años de tratamiento de 77,7% y 72,4 %, respectivamente^[22]. En conjunto, estos datos ilustran un riesgo inmediato y sostenido de recidiva en pacientes que reciben ET sin añadir un inhibidor de CDK 4/6 o PARP.

En un análisis retrospectivo reciente se examinaron los datos del mundo real de una cohorte de más de 3000 pacientes con CMT HR+, HER2- en estadios II/III que se sometieron a intervención quirúrgica y recibieron ET adyuvante. Las tasas de SSEI a los 5 y 10 años fueron del 77,3 % y del 59,5 % para la enfermedad en estadio II y del 59,6 % y del 37,1 % para la enfermedad en estadio III, respectivamente. Esto indica que, en el entorno del mundo real, el riesgo de recidiva es incluso mayor que el notificado en los ensayos clínicos aleatorizados^[23].

También es importante considerar el riesgo de recidiva tardía. En un metanálisis del Grupo Colaborativo de Ensayistas sobre el Cáncer de Mama Temprano (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, EBCTCG) se examinó a las pacientes que recibieron por 5 años ET para el CMT sin afectación ganglionar. En el caso de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama establecido después del año 2000, el riesgo de recidiva durante los años 5 a 10 fue del 3 % para la enfermedad en estadio T1N0 y del 5 % para la enfermedad en estadio T2N0. Las tasas previstas de recidiva en el año 20 fueron del 8 % y del 14 %, respectivamente^[24].

Implicaciones clínicas y puntos clave a recordar

- Las pacientes con CMT HR+, HER2- de alto riesgo necesitan una atención interdisciplinar óptima que empiece con expertos cualificados en imagen, patología, oncología radioterápica, oncología quirúrgica y oncología médica. Esto garantizará una evaluación precisa del riesgo y el tratamiento del tumor primario y de los GL axilares afectados.
- A continuación, es necesario identificar a las pacientes que se beneficiarán de la quimioterapia adyuvante o postquirúrgica, ya que la enfermedad de alto riesgo no indica necesariamente sensibilidad a la quimioterapia. El posible beneficio de la quimioterapia se puede evaluar basándose en las características clínico-patológicas y en los análisis de perfil genómico. Deben seguirse las guías actuales para seleccionar el tratamiento en función de las puntuaciones del ensayo.
- También se necesita una ET óptima, incluido el uso de inhibidores de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas, supresión ovárica en pacientes premenopáusicas y valorar el tratamiento con inhibidores de la aromatasa más que con tamoxifeno en pacientes premenopáusicas de alto riesgo para reducir el riesgo de recidiva a distancia, según los datos de los ensayos TEXT y SOFT^[25].
- En el caso de las pacientes que cumplen los criterios del ensayo monarchE, abemaciclib ofrece un beneficio clínicamente significativo en la SSEI en comparación con la ET por sí sola. Si ribociclib también está aprobado para el tratamiento adyuvante, esto proporcionará una opción adicional y podría considerarse en pacientes sin afectación ganglionar después de comentar detenidamente los beneficios y riesgos.
- En el caso de las pacientes con mutaciones de BRCA1/2, se debe tener en cuenta que olaparib mejora la SSEI, especialmente en las pacientes con afectación ganglionar u otras características de riesgo elevado.

Capítulo 2: RECONOCER Y SUPERAR LOS RETOS PARA INICIAR Y CONTINUAR EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO HR+, HER2-

Medscape
Oncology Global

Reconocer y superar los retos para iniciar y continuar el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2-

MODERADORA

Joyce O'Shaughnessy, MD
Presidenta de Celebrating Women en Breast Cancer Research
Baylor University Medical Center
Directora
Programa de Investigación sobre el Cáncer de Mama
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, Estados Unidos

DOCENTE

Javier Cortés, MD, PhD
Jefe
Jefe del International Breast Cancer Center (IBCC)
Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)
Barcelona, España

Joyce O'Shaughnessy, MD: Hola, soy Joyce O'Shaughnessy . Soy la presidenta de Celebrating Women's en investigación del cáncer de mama en el Baylor University Medical Center, Texas Oncology y US Oncology en Dallas, Texas. Y hoy me acompañará el Dr. Javier Cortez, que es jefe del Centro Internacional del Cáncer de Mama, Medica Scientia Innovation Research en Barcelona, España.

Hola Javi, gracias por acompañarnos hoy.

Javier Cortés, MD, PhD: Hola Joyce, mi placer como de costumbre. Gracias.

Introducción



En este programa, analizaremos lo siguiente:

- Superar los retos para iniciar el tratamiento adyuvante o postquirúrgico en pacientes con CMT HR+, HER2- de alto riesgo
- Decisiones de tratamiento para pacientes con alto riesgo de recidiva
- Aplicación práctica del tratamiento adyuvante anti-CDK 4/6 para pacientes con CMT HR+, HER2- de alto riesgo

CDK 4/6, citasa dependiente de ciclina 4/6; CMT, cáncer de mama temprano; HER2, receptor del crecimiento epidérmico humano 2; HR, receptor hormonal.

Dra. O'Shaughnessy: Este es el segundo segmento de esta actividad y la actividad se llama “Reconocer y superar los retos para iniciar y continuar el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2-”.

Y en este segmento, hablaremos de los retos para iniciar el tratamiento para pacientes con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos (HR+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-) de alto riesgo y cómo abordar estos desafíos. Nos centraremos en cómo decidimos iniciar el tratamiento en mujeres de alto riesgo. Así que vamos a tener una conversación sobre algunos de los puntos prácticos a los que nos enfrentamos en nuestra práctica.

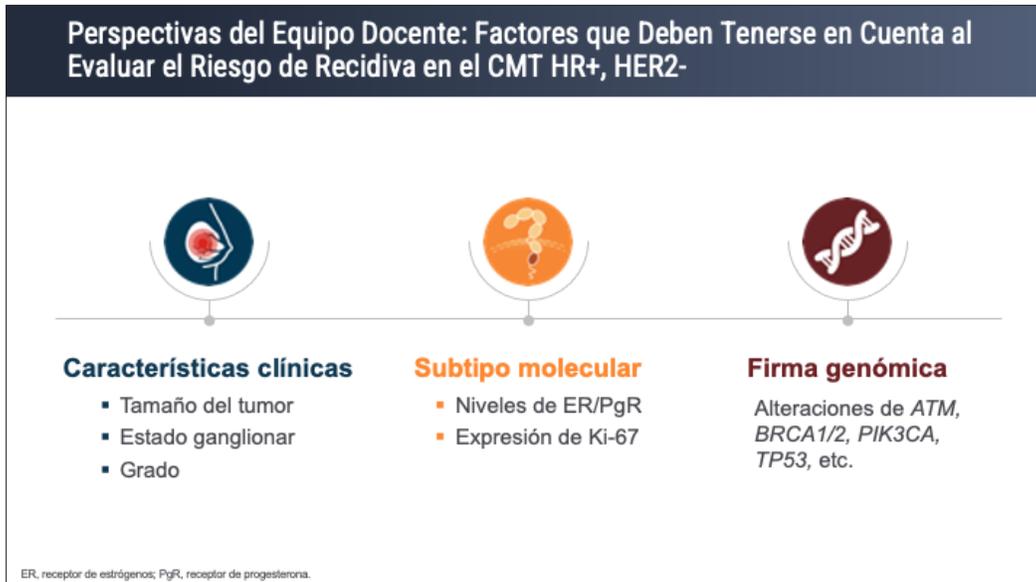
Medscape
Oncology Global

Identificación de pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2- en alto riesgo de recidiva

Así pues, supongo que la primera cuestión es, ¿cómo identificamos a las pacientes con alto riesgo de recidiva del cáncer de mama HR+, HER2- en los casos en los que nos preocupa que nuestro tratamiento quirúrgico estándar, radioterapia, a veces quimioterapia, optimización de la endocrinoterapia, ácido zoledrónico, etc., no sean suficientes para esas pacientes?

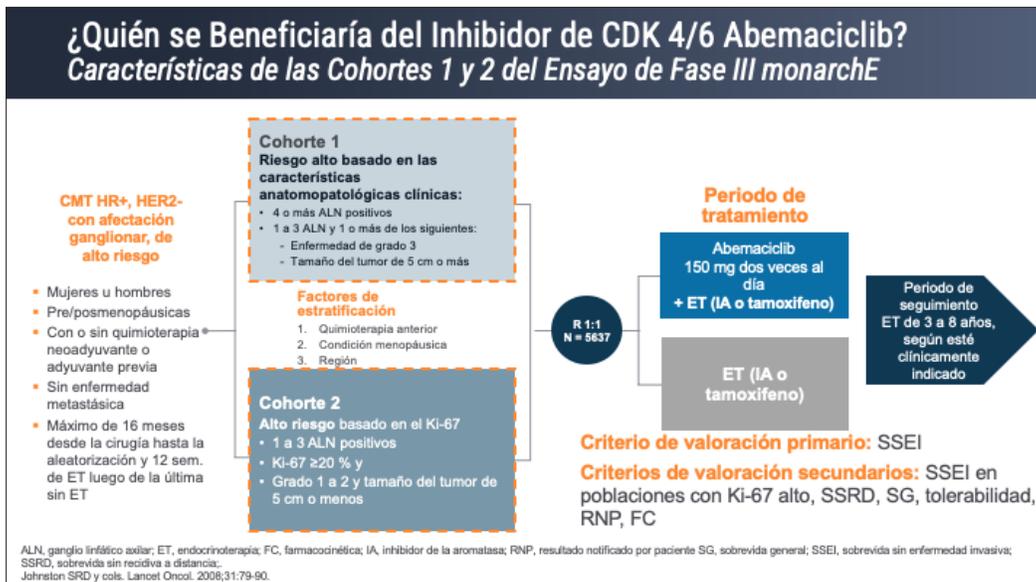
¿Quiénes son las pacientes que te preocupan, Javi, que realmente siguen teniendo un alto riesgo de recidiva?

Dr. Cortés: Así que, en primer lugar, muchas gracias, Joyce, por invitarme para acompañarte hoy y tener esta excelente conversación.

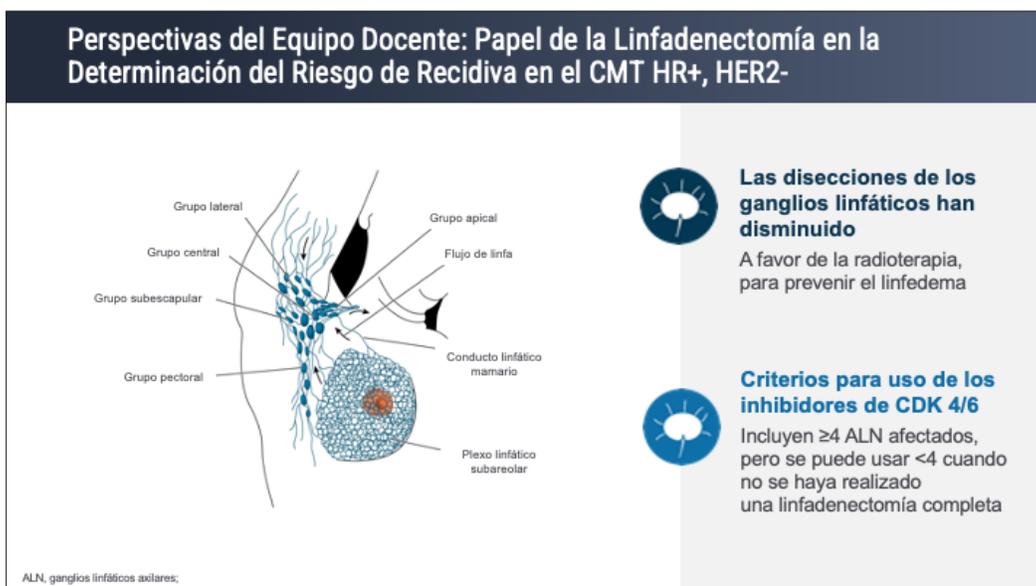


Creo que, en general, seguimos considerando el tamaño del tumor y el estado de los ganglios. Creo que esto es lo primero que también vemos, por supuesto. Junto con los subtipos moleculares, no es lo mismo tener una baja expresión de receptor de estrógenos o de progesterona en comparación con una alta expresión de receptor de estrógeno; el Ki-67 y el grado también podrían ayudar, y es muy importante tener en cuenta que a veces tenemos muchas plataformas genómicas diferentes que también podrían ayudarnos a decidir quiénes son las pacientes, quiénes necesitarán quimioterapia, o quizás quiénes son las pacientes en las que tal vez podemos descartar o retrasar la quimioterapia. Creo que todo esto en conjunto nos ayudará a decidir cómo tratar a estas pacientes. Por lo tanto, el tamaño del tumor es importante. El estado ganglionar es importante. El nivel de los receptores de estrógeno y progesterona es importante. Además de HER2, por supuesto, el grado y Ki-67. Y a veces tenemos la ayuda de las plataformas genómicas para tomar nuestras decisiones finales. No sé si estás de acuerdo o no, Joyce, o quizás hagan algo diferente en Estados Unidos.

Dra. O'Shaughnessy: Precisamente, como has dicho, las características anatomopatológicas clínicas, el subtipo molecular, básicamente la cuantificación del ER, el PgR, el HER2, el Ki-67 y luego una de las firmas genómicas a menudo, aunque a veces no necesito eso si, como has dicho, es un cáncer de alto grado, de gran tamaño, con ganglios afectados, no necesito una firma genómica. Sé que la paciente necesita quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Creo que la cuestión de identificar a las pacientes con un riesgo de recidiva especialmente alto después de haberles dado un tratamiento estándar óptimo es valorar cuáles pacientes podrían beneficiarse de añadir un inhibidor de CDK 4/6 oral.



Ahora mismo, lo que tenemos a nuestra disposición es, por supuesto, abemaciclib adyuvante. Ahí, por supuesto, estamos buscando pacientes con 4 o más ganglios linfáticos afectados o de 1 a 3 ganglios linfáticos afectados con un cáncer de grado 3 o un cáncer T3/T4. Así que tengo en mente esos criterios mientras miro a las pacientes y pienso, bien, ¿Qué podemos hacer ahora? ¿Qué se ha demostrado que aumenta aún más sus posibilidades de mantenerse sin recidivas?



Así que esas son las cuestiones clave en las que pienso, y uno de los problemas que surge, Javi, es que no estamos haciendo tanto la linfadenectomía axilar como solíamos hacer, ya que estamos utilizando mucho la radioterapia y en las pacientes con afectación ganglionar en general, podemos aplicar la radioterapia axilar. Sabemos que eso es tan bueno como hacer una disección completa. Sin embargo, algunos de nuestros tratamientos postquirúrgicos por vía oral, como abemaciclib y olaparib para las pacientes con tumores HR+, HER2-, uno de los criterios para recomendar estos tratamientos para las pacientes es 4 o más ganglios linfáticos afectados. Pero no siempre tenemos 4 o más ganglios linfáticos afectados. Es posible que tengamos 2 o 3 ganglios linfáticos afectados, y no se realizó una disección completa porque la paciente va a recibir radioterapia. Se evitará el linfedema.

Perspectivas del Equipo Docente
Decisiones de Tratamiento Difíciles



Cáncer de mama temprano
HR+, HER2-

- **4 o más ALN afectados**
- Grado 3
- T2 (2-5 cm)

- **Consultar con el equipo multidisciplinar**
- **Evaluar todas las características clínicas del tumor**
- **Revisar los datos de los ensayos clínicos**

Así que, ¿cómo manejas eso, Javi, como cirujano si tienes una paciente con 3 de 3 ganglios linfáticos afectados, pero es un cáncer de mama de grado 2? Es un cáncer de mama en estadio T2. ¿Cómo lo planteas? “Porque nuestros cirujanos se han mostrado reticentes a realizar más linfadenectomía axilar, por la idea de definir 4 ganglios linfáticos más como afectados.

Dr. Cortés: Creo que es una pregunta estupenda. Y, en mi opinión, no tiene una respuesta fácil a veces cuando te encuentras pacientes en la práctica clínica, es cierto que tratamos de reducir algunos tratamientos de alguna manera, pero después necesita esa información para saber si tenemos que aumentar los tratamientos.

Así que creo que el sentido común también es importante. No es lo mismo tener 1 ganglio linfático afectado que tener 3 de cada 3 ganglios linfáticos afectados. Entonces, creo que tenemos que hablar con la paciente, tenemos que hablar con el cirujano, tenemos que hablar con todo el mundo a veces y tenemos que tomar las decisiones.

Si tengo 3 de los 3 ganglios afectados y tengo algo más además, tal vez de grado 3, eso está muy claro, pero tal vez de grado 2 o tal vez el tumor esté cerca de 2, 2,5 cm no es solo un pequeño T2 o algo más para mí. Tal vez pueda obtener algunos beneficios también de las plataformas genómicas para el oncotipo o sea cual sea la plataforma, y tal vez esto me ayude a decir, escuchar, presionar y continuar usando el inhibidor de CDK 4/6 ahora abemaciclib. En mi opinión, no solo es blanco o negro.

Creo que los ensayos clínicos son excelentes para guiar las decisiones. Pero después, en la práctica clínica, a veces tenemos que tener algunas variaciones.

Abemaciclib en Pacientes Adultos de Edad Avanzada

Ajustes de dosis de abemaciclib debidos a EA, %	Abemaciclib + ET		
	General n=2791	<65 n=2361	≥65* n=430
Interrupciones	62	60	68
Reducciones	44	42	55
Suspensiones	18	15	38
Suspensiones sin reducciones previas de la dosis	10	8	19

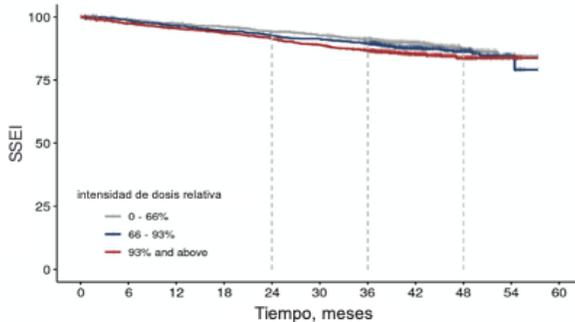
*Los pacientes ≥75 años tuvieron tasas más altas de ajustes de dosis y suspensiones de abemaciclib a consecuencia de EA

† Las pacientes ≥75 años presentaron tasas más altas de ajustes de la dosis de abemaciclib e interrupciones del tratamiento debido a EA.
EA: efectos adversos.
Hamilton E y cols. J Clin Oncol. 2023;41(supl. 16):501.

Por ejemplo, ¿podemos utilizar un inhibidor de CDK 4/6, por ejemplo, abemaciclib en pacientes mayores de 70, 75 años? Erica Hamilton nos dijo en ASCO® que estas pacientes se beneficiaron de la misma manera.

Abemaciclib en Pacientes Adultos de Edad Avanzada (cont.)

SSEI según la RDI en pacientes tratadas con abemaciclib (todas las edades)



- Los ajustes de la dosis dan lugar a una RDI menor
- Por lo general, las tasas de SSEI a los 4 años fueron coherentes (87,1 % frente al 86,4 % frente al 83,7 % desde el grupo con RDI más baja a más alta)

Número en riesgo

—	928	879	856	835	809	789	731	388	158	24	0
—	928	894	868	841	817	801	769	428	181	21	0
—	927	843	820	798	777	751	710	411	182	34	0

RDI, intensidad de dosis relativa.
Hamilton E y cols. J Clin Oncol. 2023;41(supl. 16):501.

Y es cierto que quizás haya más pacientes que puedan reducir la dosis del tratamiento, pero sabemos que mantenemos la eficacia. Así que creo que estamos aprendiendo más y más, y la práctica clínica a veces es mucho más compleja en comparación con lo que vemos en el ensayo. Por lo tanto, creo que en esa paciente específica, si por cualquier motivo no puedo avanzar hacia la disección axilar, consideraría con las otras características decidir si voy a utilizar o no el inhibidor de CDK 4/6. Eso no es lo que hago. No lo sé en Estados Unidos, de nuevo, porque es una pregunta complicada. Es difícil responder.

Perspectivas del Equipo Docente Decisiones de Tratamiento Difíciles



- Consultar con el equipo multidisciplinar
- Evaluar todas las características clínicas del tumor
- Revisar los datos de los ensayos clínicos
- Considerar el costo para la paciente y el acceso de la paciente

Dra. O'Shaughnessy: Sí, lo es. Y, a veces, con respecto al reembolso en varios países, también afecta a los problemas de acceso. Estoy totalmente de acuerdo contigo.

Los Algoritmos en Línea Pueden Predecir el Riesgo de Afectación Adicional de los LN en Pacientes con Cáncer de Mama

Histology:	Choose the histologic type of the tumor. The "Other" category includes mucinous, tubular, papillary and medullary tumors. <input type="text" value="Select"/>
Tumor Size:	Size of the primary tumor, in centimeters, on surgical pathology. <input type="text" value=""/> (cm)
# of lymph nodes removed:	Total number of lymph nodes removed, either SLN or non-SLN, during SLN dissection. Enter a number from 1-13. <input type="text" value="Select"/>
# of Positive SLNs	Total number of SLNs found to contain cancer. Enter a number from 1-6. <input type="text" value="Select"/>
SLN max. size of metastasis	Indicate the size of the largest focus of metastasis found in the SLN by pathologic examination, in millimeters. If the exact size is not known, enter the size of the metastasis by category (macrometastasis, micrometastasis, ITC) by clicking on the link above. <input type="text" value=""/> (mm)
Extracapsular extension	Indicate whether any extracapsular extension was identified in the positive lymph node(s). <input type="text" value="Select"/>
Lymphovascular invasion (LVI)	Indicate whether tumor cells were present in blood vessels or lymphatic structures. <input type="text" value="Select"/>

LN, ganglio linfático; QTI, célula tumoral aislada; SLN, ganglio linfático centinela.
MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas. Consultado el 7 de septiembre de 2023. http://www3.mdanderson.org/app/medcalo/bc_nomogram2/index.cfm?pagename=rsln

Y creo que hay algoritmos en línea que pronosticarían cuál es el riesgo de que una paciente tenga un ganglio linfático afectado adicional; o 1 o más ganglios linfáticos afectados; si consideras el tamaño del tumor, ¿cuántos ganglios linfáticos se han extirpado?, ¿cuántos están afectados?

Perspectivas del Equipo Docente
Decisiones de Tratamiento Difíciles



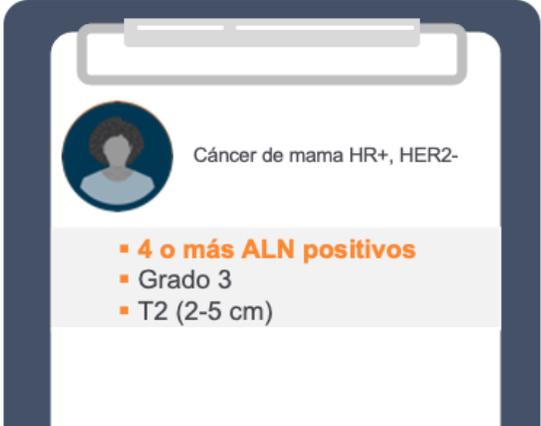
Cáncer de mama HR-positivo/HER2-negativo

- **4 o más ALN positivos**
- Grado 3
- T2 (2-5 cm)

- Consultar con el equipo multidisciplinar
- Evaluar todas las características clínicas del tumor
- Revisar los datos de los ensayos clínicos
- Considerar el costo para la paciente y el acceso de la paciente
- **Revisar las imágenes para evaluar los LN adicionales**

En este caso, creo que estábamos hablando de 3 de 3 ganglios linfáticos afectados, como un T2 de grado 2. Las posibilidades de que haya un ganglio linfático adicional, 1 o más afectados. Sí. Completa es enorme. Es enorme, así que creo que sería otro factor, pero estoy totalmente de acuerdo. Un enfoque multidisciplinar, a veces en las imágenes si se sometieron a una RM de la axila o una ecografía de la axila, a veces tendrán múltiples ganglios afectados o ganglios sospechosos o adenomegalias. A veces se pueden palpar, aunque no se puede depender de eso completamente. Ciertamente, puede tener cáncer de mama y los ganglios linfáticos afectados; y no aparece en las imágenes. Por tanto, existen varios factores, como se ve, pero en última instancia tiendo a inclinarme por el tratamiento de las pacientes si realmente tienen una enfermedad de alto riesgo. En general, 3 de cada 3 ganglios representa un alto riesgo, en el caso de cualquier persona, por lo que estoy totalmente de acuerdo contigo. Tenemos que utilizar el sentido común y, a veces, tratar a la paciente basándonos en los datos que tenemos.

Perspectivas del Equipo Docente Decisiones de Tratamiento Difíciles



Cáncer de mama HR+, HER2-

- 4 o más ALN positivos
- Grado 3
- T2 (2-5 cm)

Otra situación podría ser la de una paciente, Javi, que ha tenido un ganglio afectado, digamos 2 o 3 pero que ha tenido 6 o 7 ganglios, por lo que los demás no están afectados. Así que nos sentimos más seguros. Realmente son de 2 a 3 ganglios afectados, pero es T2 y es un grado 2. Así que tiene un alto riesgo, pero es de alto riesgo límite en términos de elegibilidad para el ensayo monarchE con abemaciclib adyuvante, por ejemplo.

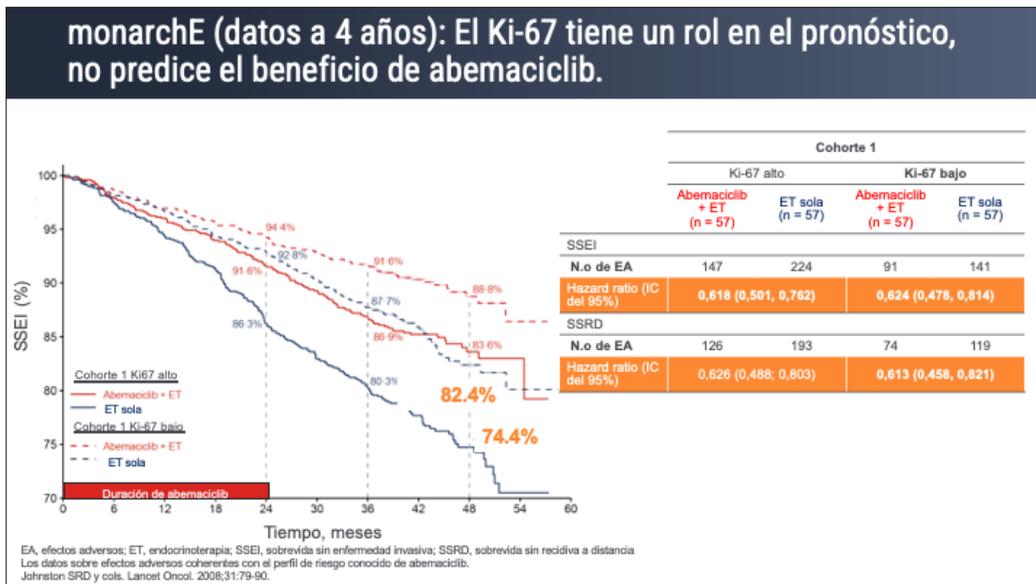
¿Cómo se Aplican las Guías a estas Pacientes?

	FDA ^[1]	ASCO ^{®[2]}	NCCN ^{®[3]}	EMA ^[4]	ESMO ^[5]
Tratamiento / duración	Abemaciclib + ET aprobado para 2 años	Abemaciclib + ET puede ofrecerse durante 2 años + ET durante ≥5 años	Abemaciclib + ET puede considerarse para 2 años + ET durante ≥5 años	Abemaciclib + ET está indicado	Abemaciclib + ET podría considerarse para su uso en grupos de alto riesgo, cuando se apruebe
Población de pacientes	CMT HR+, HER2-, con ganglios afectados y alto riesgo de recidiva	CMT reseado, HR+, HER2-, con ganglios afectados y alto riesgo de recidiva	Cáncer de mama HR+, HER2- de alto riesgo	CMT HR+, HER2- con ganglios afectados y alto riesgo de recidiva	CMT HR+, HER2- de alto riesgo
Criterios de alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 o más ALN positivos ▪ 1-3 ALN positivos y ≥1 de: <ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 o • Tumor ≥5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 o más ALN afectados ▪ 1 a 3 ALN y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 • Tumor ≥5 cm • Ki-67 ≥20 % 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 o más ALN afectados ▪ 1 a 3 ALN afectados y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 • Tumor ≥5 cm • Ki-67 ≥20 % 	

ASCO[®], American Society of Clinical Oncology; EMA, European Medicines Agency; ESMO, European Society for Medical Oncology; FDA, US Food and Drug Administration; NCCN[®], National Comprehensive Cancer Network
1. Abemaciclib [P]. Aprobado en 2017. Modificado el 17 de marzo de 2010. 2. Giordano SH, et al. J Clin Oncol. 2022;40:307-309; 3. NCCN Cáncer de mama (v4.2023). 23 de marzo de 2023. Consultado el 9 de septiembre de 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf; 4. EMA. 24 de febrero de 2022. Consultado el 9 de septiembre de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-h-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf; 5. Paluch-Shimon S y cols. Ann Oncol. 2022; 33:1087-1118.

¿Alguna vez consideras el Ki-67? ¿Cómo se está aplicando este en España y Europa ahora mismo? Evidentemente, las pacientes de la cohorte 2 con Ki-67 elevado un grado 2, T2, con 2 a 3 ganglios linfáticos afectados, eran aptas para monarchE si tenían un Ki-67 del 20 % o superior. ¿Alguna vez consideras una característica patológica adicional, como un Ki-67 en un caso dudoso en el que has de tomar una decisión para la paciente?

Dr. Cortés: El Ki-67 en Europa se utiliza de forma habitual. Así que lo hacemos desde el principio, e independientemente del grado u otras características tumorales, lo hacemos normalmente.



Sabemos que esta es una gran variabilidad entre médicos y anatompatólogos, pero es cierto que es otra forma de ayudarnos a decidir qué hacer. Incluso si tiene un grado 1, grado 1, y el Ki-67 es superior a 20, esto es algo que consideramos, por supuesto, para utilizar abemaciclib.

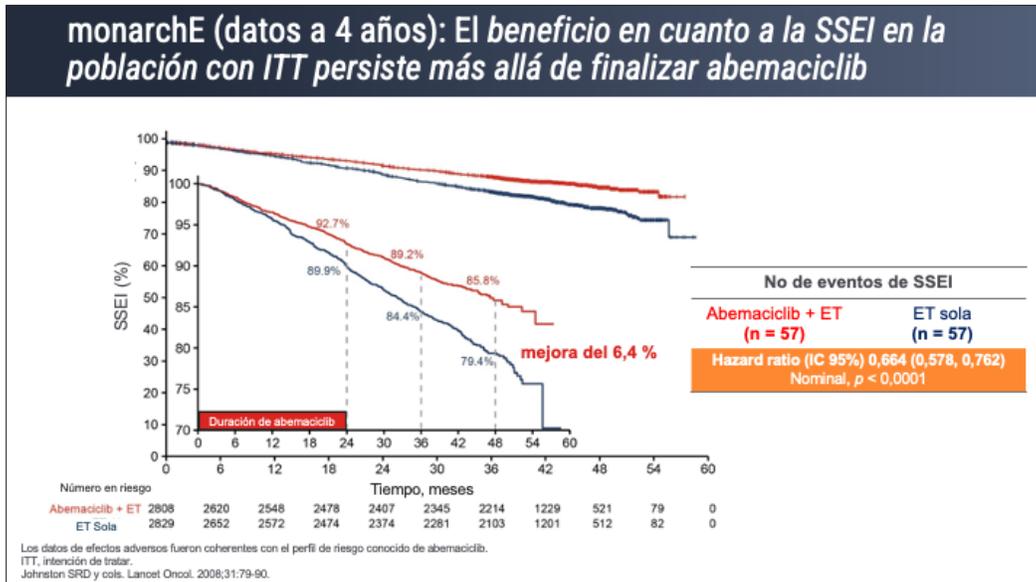
Dra. O'Shaughnessy: Pienso exactamente lo mismo.

¿Cómo se aplican las guías a esta paciente?

	FDA ^[1]	ASCO ^{®[2]}	NCCN ^{®[3]}	EMA ^[4]	ESMO ^[5]
Tratamiento / duración	Abemaciclib + ET aprobado para 2 años	Abemaciclib + ET puede ofrecerse durante 2 años + ET durante ≥5 años	Abemaciclib + ET puede considerarse para 2 años + ET durante ≥5 años	Abemaciclib + TE está indicado	Abemaciclib + ET podría considerarse para su uso en grupos de alto riesgo, cuando se apruebe
Población de pacientes	CMT HR+ HER2-, con ganglios afectados y alto riesgo de recidiva	CMT resecao, HR+, HER2- con ganglios afectados y alto riesgo de recidiva	Cáncer de mama HR+, HER2- en alto riesgo	CMT HR+, HER2-, con ganglios afectados y alto riesgo de recidiva	Cáncer de mama HR+, HER2- negativo en alto riesgo
Criterios de alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> 4 o más ALN afectados 1-3 ALN afectados y ≥1 de: <ul style="list-style-type: none"> Grado 3 o Tumor ≥5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> 4 o más ALN afectados 1 a 3 ALN y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Grado 3 Tumor ≥5 cm Ki-67 ≥20 % 		<ul style="list-style-type: none"> 4 o más ALN positivos 1 a 3 ALN y 1 o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Grado 3 Tumor ≥5 cm Ki-67 ≥20 % 	

ASCO[®], American Society of Clinical Oncology; EMA, European Medicines Agency; ESMO, European Society for Medical Oncology; FDA, US Food and Drug Administration; NCCN[®], National Comprehensive Cancer Network
 1. Abemaciclib [P]. Aprobado en 2017. Modificado el 17 de marzo de 2010. 2. Giordano SH, et al. J Clin Oncol. 2022;40:307-309; 3. NCCN Cáncer de mama (v4.2023). 23 de marzo de 2023. Consultado el 9 de septiembre de 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf; 4. EMA. 24 de febrero de 2022. Consultado el 9 de septiembre de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenio-h-c-004302-h-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf; 5. Paluch-Shimon S y cols. Ann Oncol. 2022; 33:1097-1118.

El uso de Ki-67 ahora no está en el prospecto autorizado por la FDA ni en las guías.



Sin embargo, formaba parte del análisis por intención de tratar de monarchE, que, por supuesto, es un ensayo global positivo y, además, si se analizan los datos de la cohorte 2, solo se trata de 500 pacientes. No han transcurrido suficientes días. Hay muy pocos eventos. Aun así, las tendencias son correctas en lo que respecta a la sobrevida sin enfermedad invasiva. Por lo tanto, si tuviera una paciente, T2, con 2 a 3 ganglios linfáticos afectados, un cáncer de alto riesgo y el Ki-67 fuese del 30 %, probablemente haría lo posible por recomendar abemaciclib y trataría de obtener la cobertura de seguro para ello. Tiendo a estar de acuerdo.

Dr. Cortés: Estoy totalmente de acuerdo. Es decir, creo que tienes toda la razón. Creo que el cociente de riesgos instantáneos es idéntico para aquellas pacientes con Ki-67 mayor o menor. El riesgo es diferente. Pero el beneficio es el mismo. No podría estar más de acuerdo contigo.

Medscape
Oncology Global

Desafíos prácticos del tratamiento adyuvante para pacientes con CMT de alto riesgo

Dra. O'Shaughnessy: Totalmente. Hablemos ahora un poco sobre el tipo de aplicación práctica de recomendar algunos de estos medicamentos orales como abemaciclib en nuestra consulta para la mujer de alto riesgo. ¿Cuáles son algunos de los retos que generalmente encuentras o puedes encontrar, Javi, en tu consulta mientras piensas en animar a esta paciente y hacer que se adhiera a la toma de abemaciclib adyuvante?

Perspectivas del Equipo Docente
Hablar con las pacientes sobre el tratamiento adyuvante con abemaciclib

Perfil de eficacia
Reduce el riesgo de metástasis y es potencialmente curativo

Duración del tratamiento de 2 años
Con monitorización adicional necesaria durante la fase de inicio del tratamiento

Perfil de efectos adversos
La diarrea es el EA más frecuente y se produce con mayor frecuencia en el primer mes de tratamiento¹⁾

1. Abemaciclib [Pij]. Aprobado en 2017. Modificado en marzo de 2022.

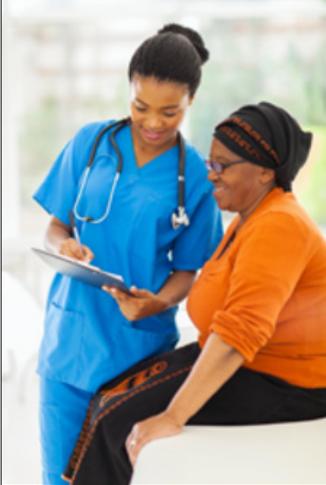
Dr. Cortés: Creo, Joyce, que la gran mayoría de estas pacientes han recibido quimioterapia anteriormente. Por consiguiente, creo que simplemente recomendar un buen fármaco disponible podría aumentar las probabilidades de que estas pacientes se curen. Al menos disminuyeron claramente su posibilidad de presentar metástasis. Creo que, en mi opinión, no es tan difícil hablar con ellas.

Es cierto que la duración es bastante larga; es un par de años, pero si habla con ellas de que solo durante los primeros 2 a 3 meses hemos de tener un poco más de cuidado con la diarrea básicamente y tienen que acudir al hospital para realizar este análisis de sangre cada dos semanas durante 2 meses solamente y comentar con ellas los datos que tenemos. Creo que, en general, la gran mayoría de las pacientes están encantadas de saber que aumentarán las posibilidades de curación. No preveo, para ser muy sincero, ningún reto específico aparte de hacer solo estos 2 o 3 análisis de sangre más. Pero, de nuevo, estamos hablando de una paciente de alto riesgo. Y cuando tienes esta oportunidad, creo que las pacientes en general están muy contentas. Y si la diarrea es algo que podemos controlar. Creo que el perfil de toxicidad, por lo demás, es bastante bueno. Así que no veo problemas importantes. Tenemos que disminuir la dosis. Podemos hacerlo. Así que no preveo ningún problema con eso.



Dra. O'Shaughnessy: Estoy totalmente de acuerdo. Y trato de exponerlo al principio cuando conozco a una mujer como nueva paciente, intento poner ese abemaciclib directamente en el algoritmo para el tratamiento desde el principio. Así que lo espera, pero estoy totalmente de acuerdo cuando las pacientes han recibido quimioterapia, saben que tienen un alto riesgo y quieren hacer todo lo posible y, en particular, porque los efectos secundarios de abemaciclib son tratables durante esos 2 años. Estoy totalmente de acuerdo. Creo que las pacientes adoptan la idea de otra estrategia para aumentar sus posibilidades de permanecer sin recidiva.

Retos logísticos del tratamiento adyuvante



- Las citas en el consultorio cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, a partir de entonces, cada 2 o 3 meses
- Las citas iniciales pueden atenderlas el asistente médico o la enfermera practicante, si están disponibles
- Las citas de seguimiento suelen ser breves
- La carga más difícil es la paciente de alto riesgo que desarrolla metástasis

Pero una de las cosas es, Javi, que las pacientes tienen que volver, como has mencionado al consultorio del hospital, cada 2 semanas durante 2 meses y, por lo general, muchos las veremos mensualmente durante un tiempo, y finalmente las programaremos a cada 2 meses, ocasionalmente incluso cada 3 meses, dependiendo de cómo les vaya. Pero eso es solo más citas para ver al médico, análisis de laboratorio, etc. ¿Es un problema para su consulta, para su hospital, solo en términos de logística, los recursos humanos?

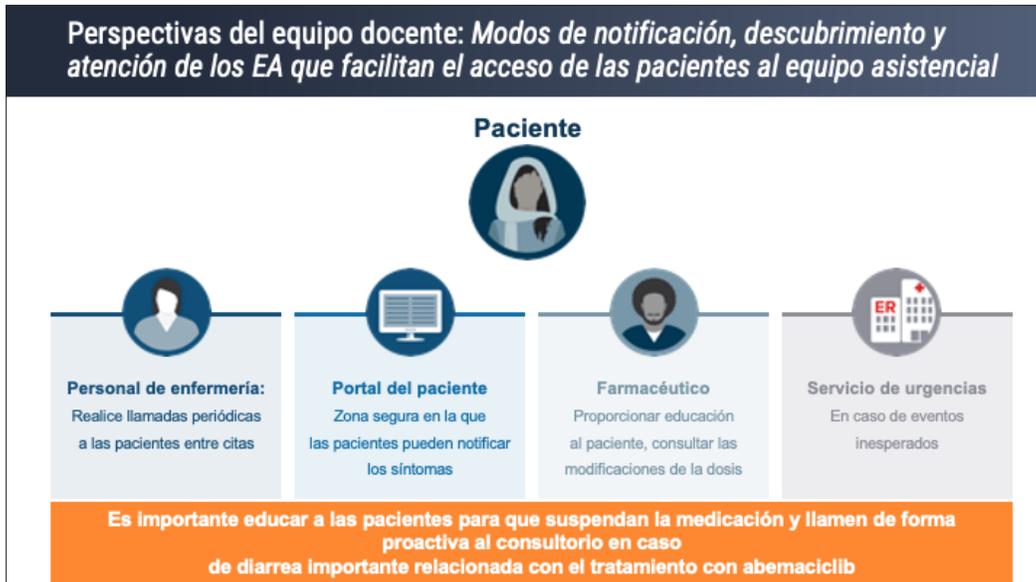
Dr. Cortés: Bueno, por supuesto, siempre lo es. Cuantas más citas tengan las pacientes, peor será porque también tenemos muchas pacientes en la clínica. Sin embargo, el principal problema que tenemos en la clínica es cuando tenemos una paciente con metástasis después. Esa es la peor situación. Así que entendemos que lo que estamos haciendo básicamente es prevenir las metástasis.

Somos conscientes de que tenemos que hacerlo. Y normalmente estas citas de seguimiento son rápidas. Solo te fijas en la RM o en el análisis de sangre, te fijas en los síntomas, haces una exploración física rápida cada 3 meses, algo así, no más de eso. Así que creo que es una cita rápida, no es realmente algo muy importante que tener en cuenta. Creo que no tenemos problemas con las citas adicionales que podemos tener. Tenemos problemas cuando la paciente presenta metástasis, claramente.

Dra. O'Shaughnessy: Buen punto. Y contamos con personal como enfermeros practicantes, asistentes médicos que ayudan y, por lo tanto, ayudan al inicio. Trato de ver a la paciente yo misma cada dos veces y hago que el enfermero, el médico o el asistente médico las vean en el otro momento. Y eso suele funcionar bien. No pasa nada. Vale, con --

Dr. Cortés: Disculpa la interrupción. Eso es algo que tienen en Estados Unidos y también es agradable en algunos lugares de Europa. Lamentablemente, en otros lugares no tenemos esto. Es algo que podría ser muy útil para el futuro de la atención a la paciente.

Dra. O'Shaughnessy: Sí, ya que estamos al frente, como has dicho, todo en el entorno curativo, disminuir el número de pacientes en el entorno metastásico, es más intenso. Especialmente al principio, cuando nos aseguramos de que la gente realmente tolere el medicamento, para que pueda seguir con él.



Y, hablando del último desafío del que hablaremos aquí, Javi, ¿cómo se gestiona el problema general de cómo se informan, identifican y atienden los efectos adversos en general desde un punto de vista logístico? ¿Cómo informa la paciente de que tiene un efecto secundario antes de su cita? ¿Cuáles son las estrategias que todos tienen para reconocer, tener presente y atender los efectos adversos, en lo que respecta a quién llama la paciente, quién habla con la paciente, quién instruye a la paciente y quién le ayuda fuera de su cita habitual?

Dr. Cortés: Depende del tipo de práctica asistencial, la privada en comparación con la pública. En privado, a veces contamos con enfermeras. Quién puede llamar a las pacientes una vez cada dos semanas o una vez al mes, sea cual sea, para ver cómo va la paciente. Así que esto es muy fácil. Y si detectan algo, pueden acudir al hospital.

Pero es cierto que, en general, no tenemos este servicio y las pacientes tienen que acudir con regularidad. Así que en la cita de seguimiento, preguntamos cuidadosamente sobre los efectos adversos más importantes. Ya sabemos, los problemas de diarrea, trombosis o cualquier signo o síntoma relacionado con estos 2 efectos adversos. La mayoría de nuestras pacientes notifican los síntomas cuando acuden a la clínica.

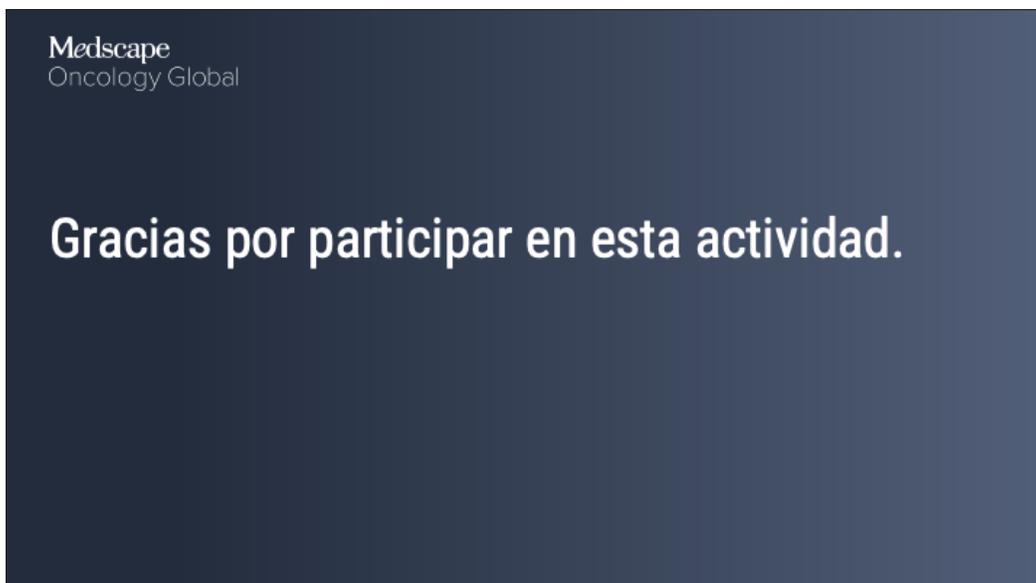
También tenemos buenas unidades de emergencia que, si tiene algún problema inesperado con la dosis o lo que sea, pueden ir a estas unidades y podemos atenderlas.

Dra. O'Shaughnessy: Sí. Eso es estupendo. Y somos muy similares. En particular, en mi consultorio no tenemos suficiente personal de enfermería para poder llamar a las pacientes, lo que sería ideal, cada 2 semanas después de que empiecen o una semana después de que comiencen, o llamar periódicamente además de sus citas regulares cada 2 semanas. Los primeros 2 meses, como has dicho, Javi, son la clave en términos de comunicación.

Bien. Algunas personas necesitan un ajuste de la dosis, una reducción de la dosis. En algunos consultorios de Estados Unidos, los farmacéuticos adoptan un enfoque muy proactivo en cuanto a la educación sobre un medicamento antineoplásico oral y llaman a la paciente o hacen que el farmacéutico sea el punto de contacto para la familia o la paciente. Si hay alguna pregunta, indudablemente le acabamos de informar sobre la necesidad tomar la iniciativa, y siempre les digo que, cuando hay duda, antes de tomar su medicamento llamen, si la diarrea realmente está aumentando o cualquier cosa, porque aproximadamente el 5 % de las pacientes, tendrán una diarrea considerable, así que yo, cuando hay duda, les digo que antes de tomar el medicamento llamen, pero hago hincapié en la importancia de no sólo seguir tomándolo antes de la siguiente cita. Así que nos aseguramos de que tengan acceso. Tenemos enfermeras de triaje que están disponibles para responder al teléfono. Además, tenemos un portal para pacientes en nuestro sitio web, las pacientes entran en el portal seguro HIPAA y luego pueden informar de un problema que estén teniendo. Y eso siempre lo supervisan las enfermeras de triaje.

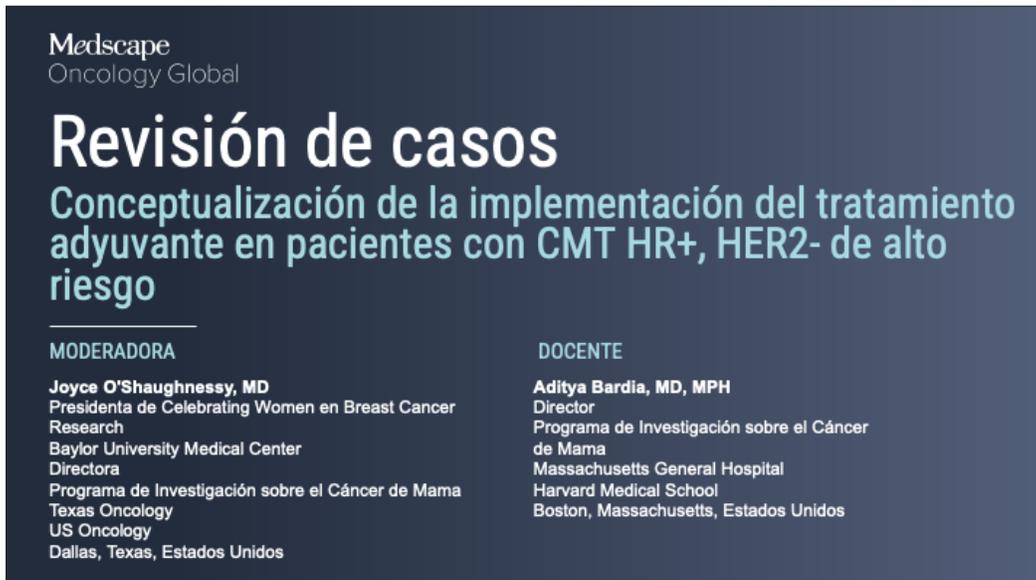
Así que creo que hay una oportunidad adecuada de comunicación. No tenemos todo el personal que necesitamos para ser tan proactivos como queremos, pero realmente facilitamos el acceso. Básicamente.

Dr. Cortés: Tenemos que trabajar en ello e intentar optimizarlo también en Europa.



Dra. O'Shaughnessy: Javi, muchas gracias por la conversación. Como siempre, es un placer hablar contigo, y gracias al público por participar, y para completar esta actividad, sírvanse continuar con el siguiente segmento.

Capítulo 3: CONCEPTUALIZACIÓN DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN PACIENTES CON CMT HR+, HER2- DE ALTO RIESGO



Medscape
Oncology Global

Revisión de casos

Conceptualización de la implementación del tratamiento adyuvante en pacientes con CMT HR+, HER2- de alto riesgo

MODERADORA

Joyce O'Shaughnessy, MD
Presidenta de Celebrating Women en Breast Cancer Research
Baylor University Medical Center
Directora
Programa de Investigación sobre el Cáncer de Mama
Texas Oncology
US Oncology
Dallas, Texas, Estados Unidos

DOCENTE

Aditya Bardia, MD, MPH
Director
Programa de Investigación sobre el Cáncer de Mama
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Joyce O'Shaughnessy, MD: Hola a todos, soy Joyce O'Shaughnessy. Dirijo la investigación sobre el cáncer de mama en el Baylor University Medical Center, en Texas Oncology, Estados Unidos, y soy codirectora del programa de cáncer de mama en el Sarah Cannon Research Institute. Es un placer estar aquí hoy y contar con la compañía del Dr. Aditya Bhardia, director de investigación del cáncer de mama en la Massachusetts General Hospital Harvard Medical School de Boston, Massachusetts. Hola, Aditya.

Aditya Bardia, MD, MPH: Gracias por la invitación.

Programa

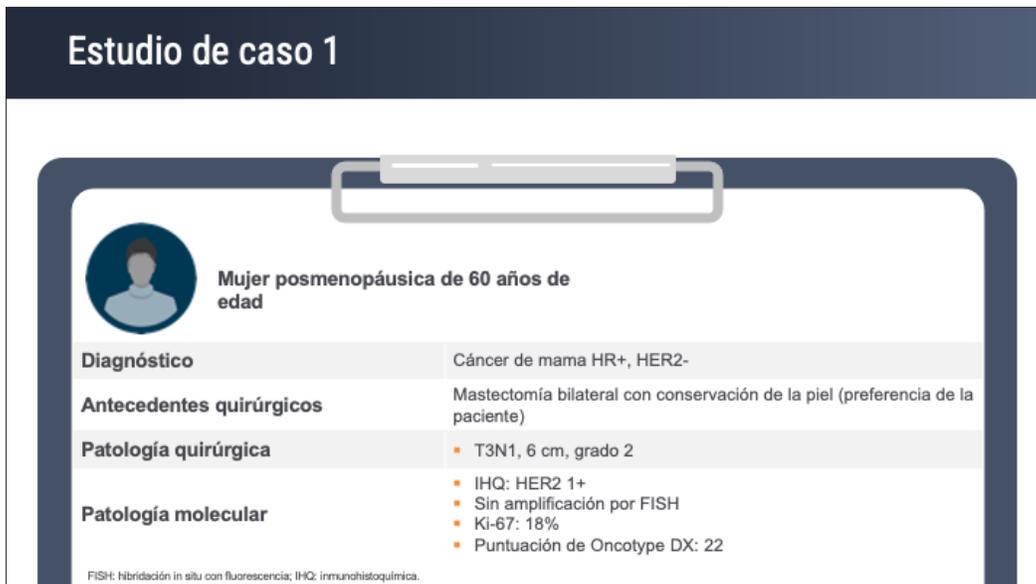


En este segmento, analizaremos lo siguiente:

- Cómo pueden afectar las decisiones de tratamiento al pronóstico y a los resultados en pacientes con CMT HR+, HER2- en alto riesgo de recidiva
- Revisión de casos

Dra. O'Shaughnessy: Excelente. Me alegro de estar aquí. Lo que vamos a presentar es el tercer segmento de esta actividad, una revisión de casos que conceptualiza la implementación del tratamiento adyuvante o postquirúrgico en pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2-. En este segmento, comentaremos cómo las decisiones de tratamiento pueden afectar al pronóstico y a los resultados en pacientes con cáncer de mama temprano HR+, HER2-, las que presentan un riesgo elevado de recidiva. Tenemos 2 casos sobre los que hablaremos hoy aquí. Creo que Aditya tiene un caso de una paciente HR+ de alto riesgo que desea presentar.

Estudio de caso 1



Mujer posmenopáusica de 60 años de edad

Diagnóstico	Cáncer de mama HR+, HER2-
Antecedentes quirúrgicos	Mastectomía bilateral con conservación de la piel (preferencia de la paciente)
Patología quirúrgica	<ul style="list-style-type: none">T3N1, 6 cm, grado 2
Patología molecular	<ul style="list-style-type: none">IHQ: HER2 1+Sin amplificación por FISHKi-67: 18%Puntuación de Oncotype DX: 22

FISH: hibridación in situ con fluorescencia; IHQ: inmunohistoquímica.

Dr. Bardia: Por supuesto. Esta es una paciente que he visto hace unos meses, una mujer posmenopáusica de 60 años. La paciente observó una masa tumoral en la mama derecha, vio a su médico, se le realizó una mamografía y una biopsia, lo que confirmó que era un cáncer de mama HR+, HER2-. A continuación, se sometió a una mastectomía bilateral; esa era su preferencia. El examen patológico de la pieza quirúrgica en el momento de la mastectomía reveló que se trataba de un tumor en estadio T3, de 6 cm de tamaño. Uno de 3 ganglios linfáticos centrales estaba afectado y el tumor era HR+, HER2- con una inmunohistoquímica HER2 1+ y ninguna amplificación de hibridación in situ con fluorescencia. El patólogo también consideró el Ki-67, que fue del 18 %, y a la paciente se le efectuó un estudio Oncotype DX. La puntuación fue de 22. Así pues, la pregunta es, ¿cuál sería el tratamiento adecuado de esta paciente? ¿Cuál sería el pronóstico de esta paciente si se tratara con hormonoterapia sola frente a hormonoterapia más tratamiento adicional? Así que, Joyce, ¿qué recomendaría para esta paciente?

¿Qué recomendaría para esta paciente?

Estado de riesgo de la paciente

Cáncer de alto riesgo, pero no altamente proliferativo, con una puntuación de recidiva baja

Quimioterapia adyuvante

Los resultados del ensayo RxPONDER no muestran ningún beneficio de la quimioterapia adyuvante o postquirúrgica en mujeres posmenopáusicas con 1 a 3 ganglios linfáticos afectados y una puntuación de recidiva baja^[1]

ET

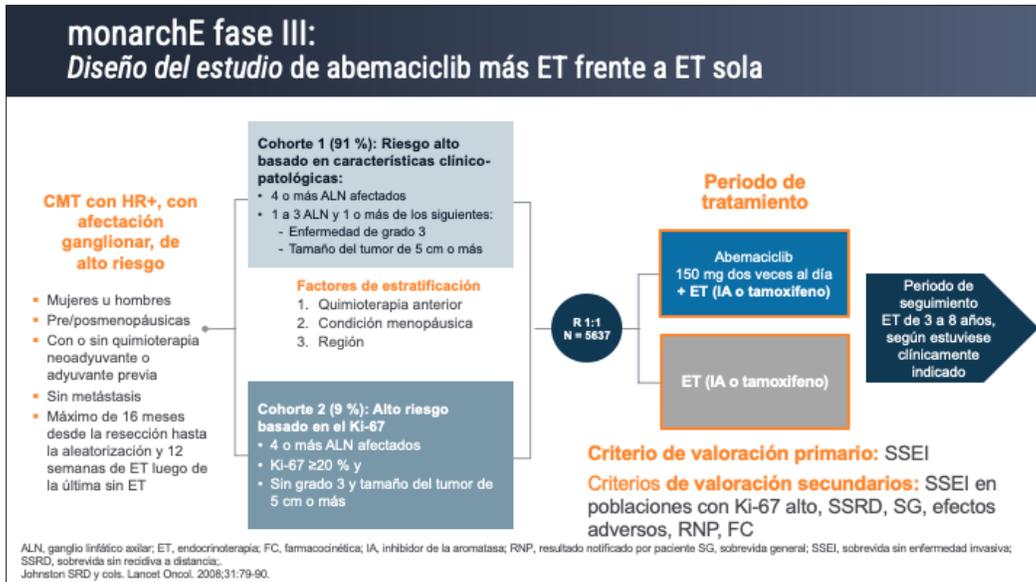
IA indicado debido al estado de mayor riesgo

Abemaciclib adyuvante

La paciente cumple los criterios de beneficio del ensayo monarchE^[2]

ET, endocrinoterapia; IA, inhibidor de aromatasa
1. Kalinsky K, et al. N Engl J Med. 2021; 385:2336-2347; 2. Johnston SRD y cols. Lancet Oncol. 2008;31:79-90.

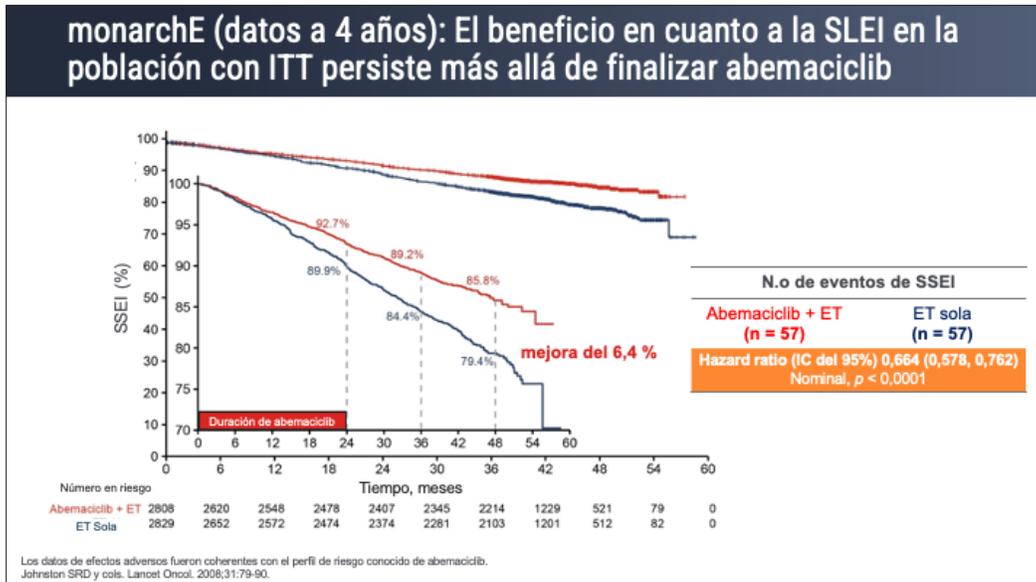
Dra. O'Shaughnessy: Este es un caso muy interesante porque tiene un cáncer de alto riesgo. Es T3N1, pero, biológicamente, es un cáncer que no es muy proliferativo; no es de grado 3, y entonces el resultado del Oncotype DX fue una categoría de bajo riesgo. Así que sabemos por RxPONDER que realmente no se beneficiaría de la quimioterapia. Así que tiene un mal pronóstico, pero no se beneficiará de la quimioterapia. Tenemos que optimizar todo lo que podamos para ella con respecto a tratamientos probados que reduzcan su riesgo de recidiva. Por supuesto, elegiría la endocrinoterapia para ella. Ciertamente me gustaría que recibiera un inhibidor de la aromatasa debido a su estado de mayor riesgo. Hablaría con ella sobre el ácido zoledrónico, pero en realidad encaja en los criterios de beneficio del abemaciclib postquirúrgico informados en el ensayo sobre el tratamiento adyuvante monarchE. Así que creo que ese es absolutamente el tratamiento estándar. Hablaría con ella de antemano sobre empezar con abemaciclib.



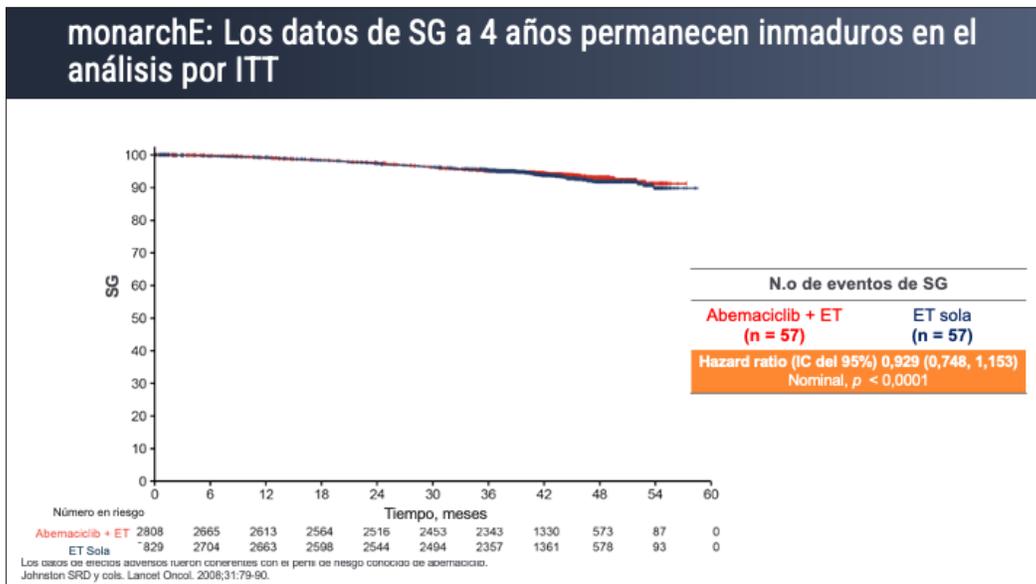
Así que, repasemos brevemente los últimos datos del ensayo monarchE presentado por el Dr. Steven Johnston en el San Antonio Breast Cancer Symposium en 2022. Ahora ya podemos analizar los datos maduros de 4 años de duración respecto a la sobrevida sin enfermedad invasiva y las pacientes han terminado su tratamiento en realidad, y muchas pacientes han permanecido sin tratamiento durante un máximo de 2 años.

En el ensayo monarchE, las pacientes debían tener afectación ganglionar, o bien 4 o más ganglios linfáticos afectados, o bien de 1 a 3 ganglios linfáticos afectados con enfermedad de grado 3 o enfermedad T3/T4. Se trataba de una cohorte más pequeña de pacientes con 1 a 3 ganglios afectados que no eran de grado 3, que eran de grado 1 o 2, que no eran T3/T4, que eran T1 o T2, pero que tenían un Ki-67 alto, realizado centralmente, del 20 % o más.

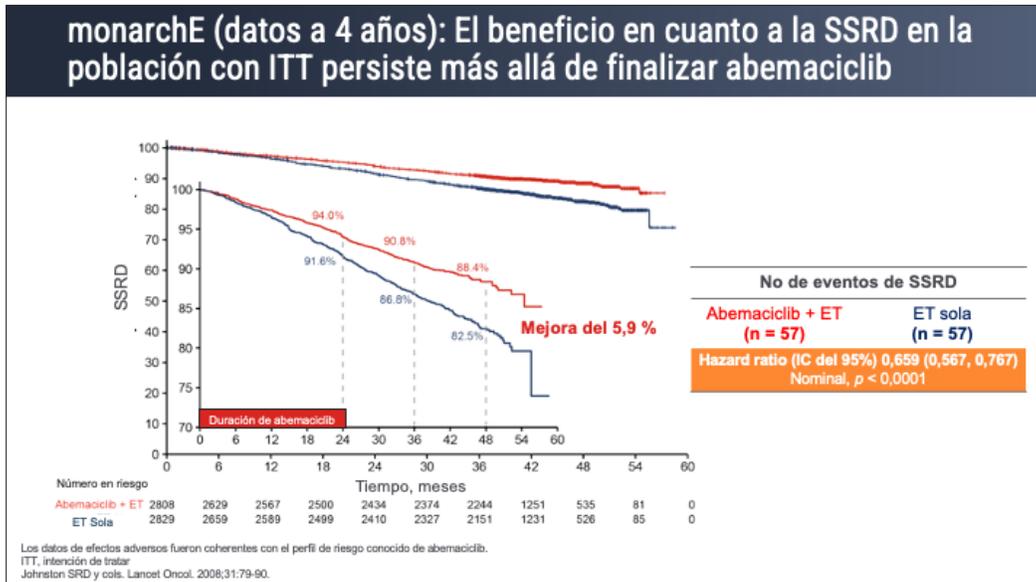
Seguimos esperando un seguimiento posterior de la cohorte 2, por lo que la FDA ha aprobado plenamente abemaciclib postquirúrgico. Esta paciente tiene de 1 a 3 ganglios linfáticos y enfermedad en estadio T3, por lo que se ajusta a la elegibilidad de monarchE, donde las pacientes recibieron ET y fueron aleatorizadas a abemaciclib, dosis completa, 150 mg dos veces al día durante 2 años sin interrupción frente a solo ET.



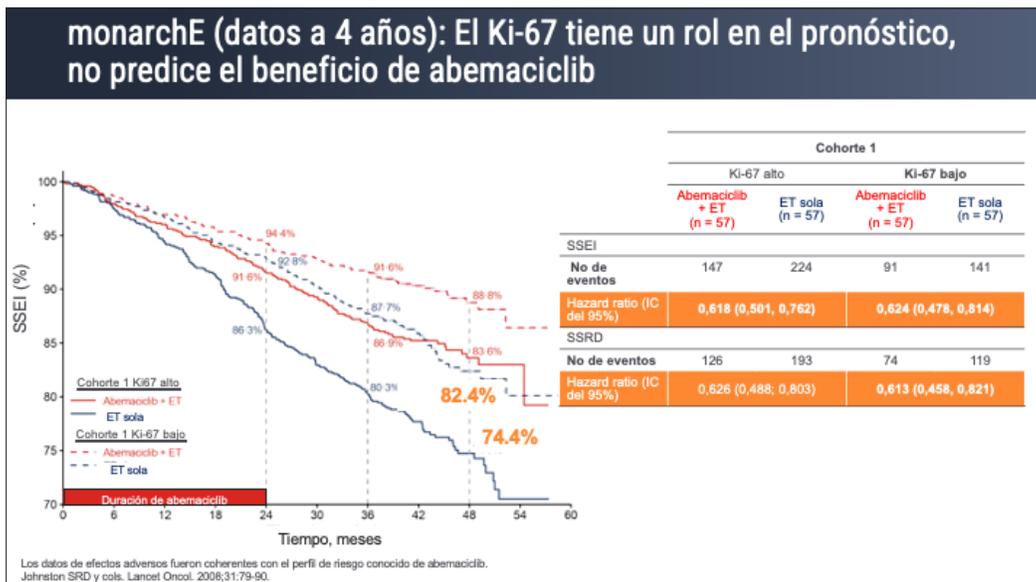
El criterio de valoración principal de la SSEI, ahora estamos analizando los datos maduros de 4 años y vemos una mejora absoluta del 6,4 %, y esas curvas se siguen separando. Las pacientes solo recibían tratamiento durante 2 años, pero el delta entre la ET sola y la adición de abemaciclib se hace cada año mayor. Datos muy convincentes con un hazard ratio (HR) de 0,66, que es muy significativo.



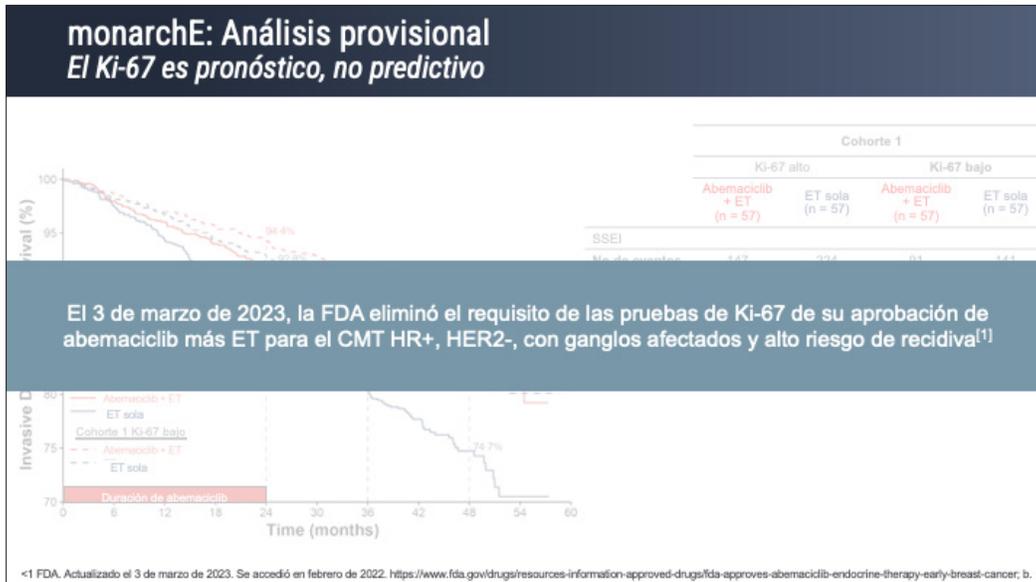
Y luego, la importantísima supervivencia sin recidiva a distancia: hemos obtenido una mejora absoluta del 5,9 %. Una vez más, aumenta con cada año de seguimiento, de nuevo muy significativo.



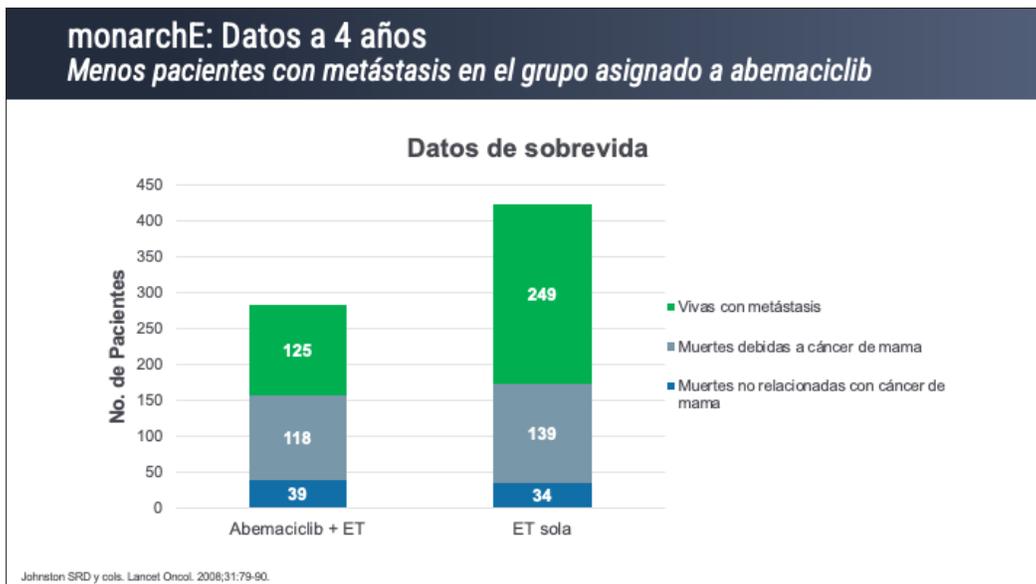
Los datos de supervivencia global son muy inmaduros. Se trata de datos muy iniciales y, por tanto, solo hay un pequeño número de pacientes que han fallecido en este momento. Pero, por suerte, numéricamente, las cosas están avanzando en la dirección correcta a favor de abemaciclib como tratamiento adyuvante.



Si se cumplían los criterios de elegibilidad para el monarchE, no había ninguna diferencia si el cáncer de mama tenía un Ki-67 alto o un Ki-67 bajo, todas las pacientes se beneficiaban. La línea de trazo discontinuo en la parte superior es baja en Ki-67, se observa la misma mejora proporcional en la SSEI con el Ki-67 bajo, solo tienen un mejor pronóstico, pero no predicen el beneficio de abemaciclib.



Por lo tanto, la FDA retiró del prospecto la necesidad de tener un Ki-67 alto. Ahora, independientemente del Ki-67, las pacientes son aptas para recibir abemaciclib adyuvante, y la FDA aprueba por completo la población de la cohorte 1.



Otro aspecto importante fue que había un 50 % menos de mujeres con metástasis en monarchE. Y creemos que, en última instancia, esto se traducirá en menos muertes tras abemaciclib como adyuvante. Son datos muy importantes.

Estudio de caso 2



Mujer premenopáusica de 38 años

Valores de referencia	CMTN con mutación de <i>BRCA1</i> en estadio T2N1
Antecedentes	<ul style="list-style-type: none">▪ Pauta neoadyuvante de KEYNOTE-522^a▪ Mastectomía bilateral
Después del tratamiento neoadyuvante	<ul style="list-style-type: none">▪ Enfermedad residual en estadio T1a▪ N0▪ RCB1▪ CMTN de grado 3▪ Sin RPC

^a Carboplatino + paclitaxel, doxorubicina + ciclofosfamida, pembrolizumab.
CMTN = cáncer de mama triple negativo; N0 = sin afectación ganglionar; RCB = carga de cáncer residual; RPC = respuesta patológica completa;

Quiero preguntar, Aditya, sobre otro caso. Esta es una paciente sobre la que me encantaría su opinión. Tiene 38 años, es premenopáusica y tiene una mutación conocida en la estirpe germinal de *BRCA*. Presenta cáncer de mama triple negativo (CMTN). Se trata de una mutación en *gBRCA1* que se presenta clínicamente con un cáncer de mama T2N1. Recibió la pauta de KEYNOTE-522, es decir, paclitaxel, carboplatino y pembrolizumab preoperatorios seguido de doxorubicina-ciclofosfamida (AC) con pembrolizumab. Se somete a una mastectomía bilateral. Tiene una carga de cáncer residual 1. Sigue siendo un triple negativo de grado 3. No tiene ganglios afectados en el examen anatomopatológico, pero es una enfermedad residual en estadio T1A. Por lo tanto, no tiene una respuesta patológica completa (RPC). Aditya, ¿cuál es su pronóstico general? ¿Y qué le recomendaría ahora?

Dr. Bardia: Creo que hay un par de cosas interesantes sobre este caso. La primera es que la paciente tiene la mutación *gBRCA*, por lo que se le realizó una mastectomía, que a menudo es lo que haríamos. Y, a continuación, también el uso de la pauta de KEYNOTE-522; esta es prácticamente el tratamiento estándar para cualquier persona con CMTN con afectación de los ganglios linfáticos o incluso tumores en T2 y de mayor tamaño. Así que obtuvo la pauta terapéutica adecuada.

Pronóstico y recomendaciones para el tratamiento adyuvante

Respuesta al tratamiento neoadyuvante

RCB mínima, sin afectación ganglionar después del tratamiento, pero sin RPC

Pronóstico

Mejor pronóstico que las pacientes con un tumor más grande o con RCB, pero ligeramente peor que las pacientes con RPC

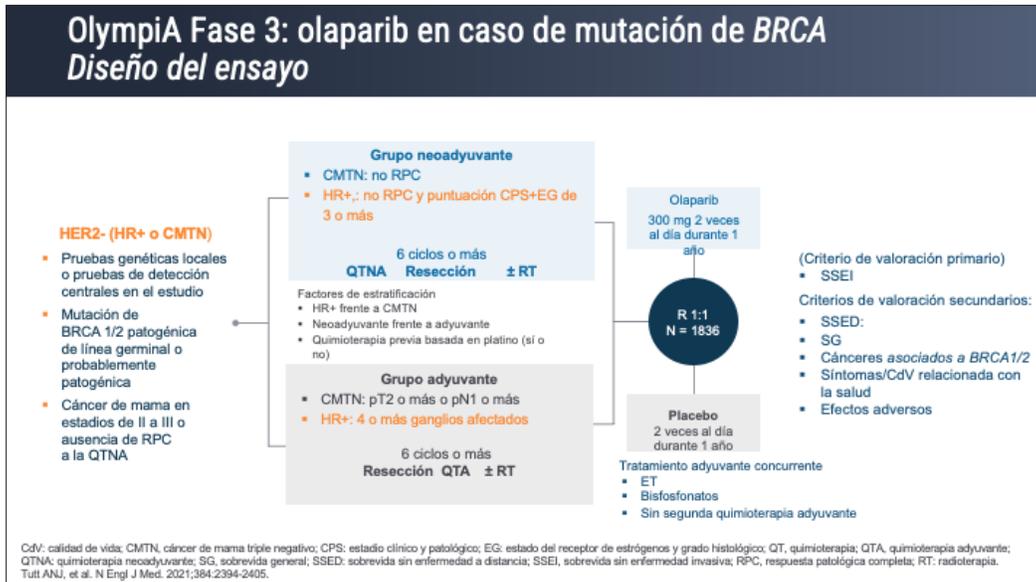
Inhibidor de PARP

Se recomienda olaparib debido a la mutación de *BRCA* y según los datos del ensayo OlympiA

PARP, poli(ADP-ribosa) polimerasa; RCB, carga tumoral residual; RPC, respuesta patológica completa.

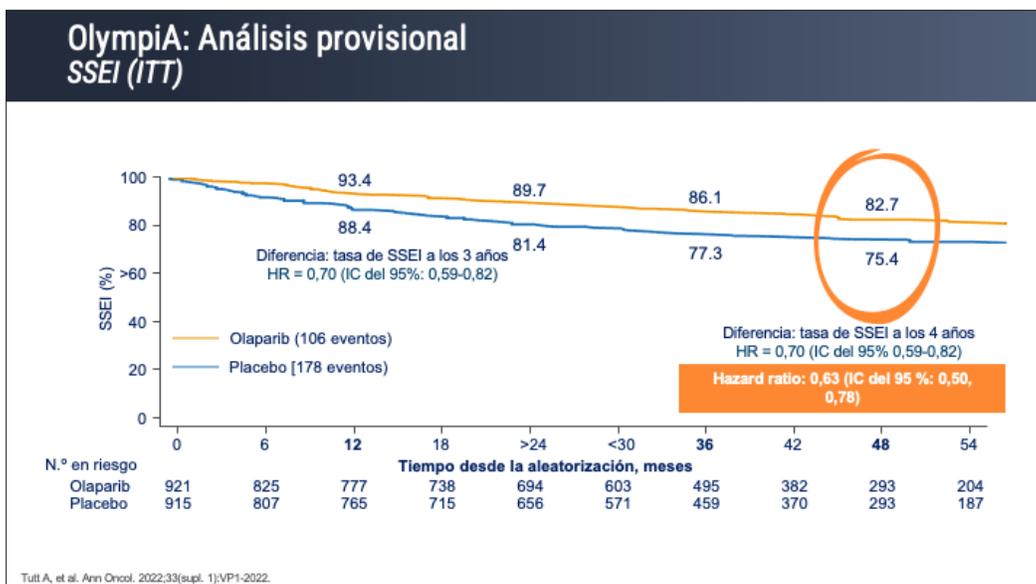
Parece que funcionó: su enfermedad inicial, era T2N1, y en el momento de la intervención quirúrgica, los ganglios linfáticos eran negativos y solo quedaba una pequeña cantidad de enfermedad residual que era la carga tumoral residual 1 (RCB1). Así que parece que la paciente tenía una respuesta a la pauta prequirúrgica de KEYNOTE-522. En términos de su pronóstico, es mejor en comparación con una paciente que tuviera tumores más grandes o tumores con RCB. Tal vez sea ligeramente peor que una paciente con RPC con este esquema de tratamiento.

Sin embargo, por suerte, ahora contamos con fármacos que pueden actuar contra *BRCA*; un ejemplo son los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa. Eso es lo que recomendaría para esta paciente, considerar olaparib como adyuvante, dado que esta paciente tenía enfermedad residual a pesar de la quimioterapia neoadyuvante con inmunoterapia.

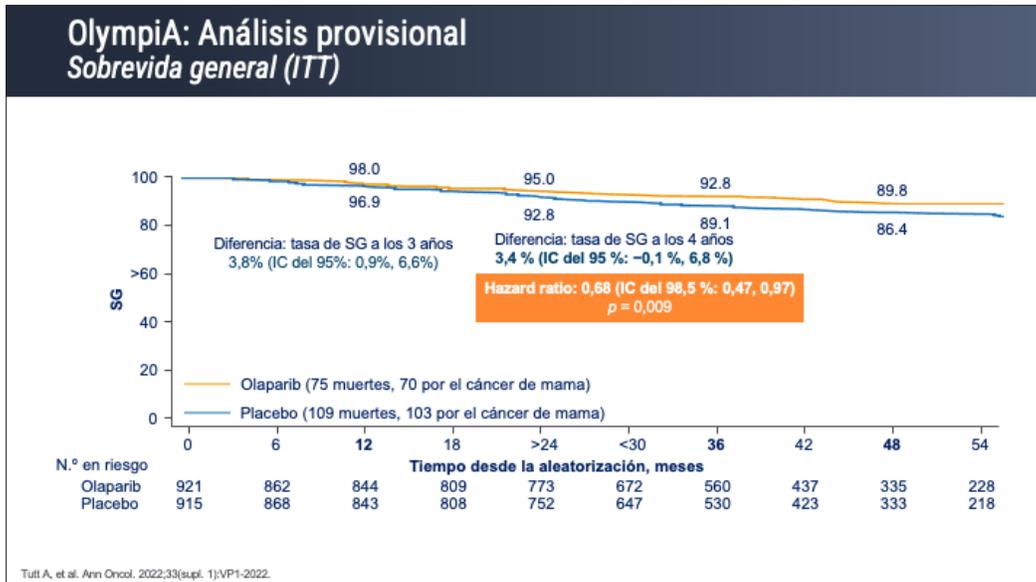


Dra. O'Shaughnessy: ¿Qué pasa con los datos de OlympiA? ¿Qué hay de esos datos? ¿Realmente son convincentes para usted, Aditya?

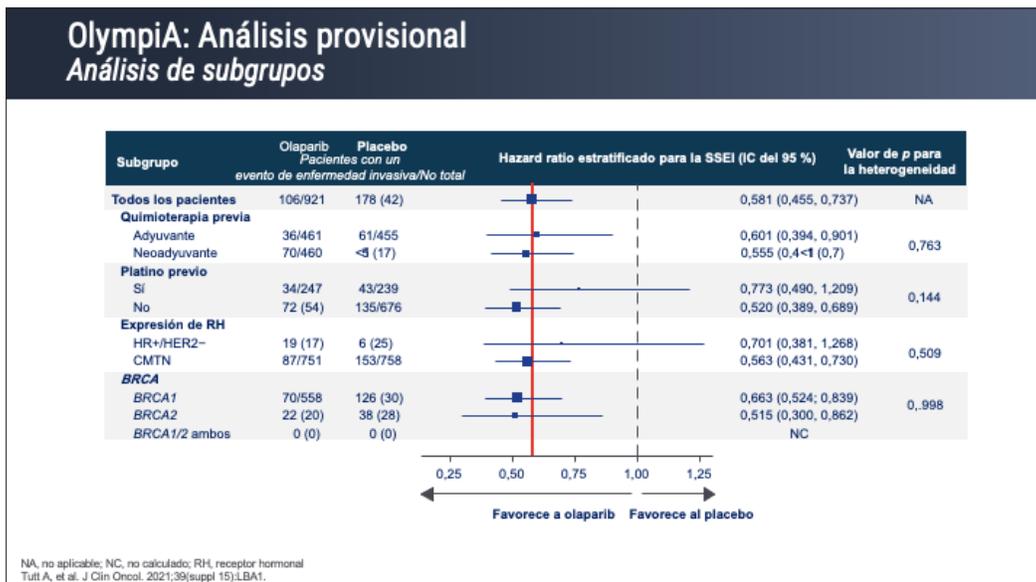
Dr. Bardia: Como recordatorio, OlympiA fue un ensayo de fase III aleatorizado en el que se estudió olaparib frente a placebo. Se incluyó tanto a pacientes con cáncer HR+ como a pacientes triple negativo. En el caso de las pacientes con enfermedad HR+, fueron las que habían recibido tratamiento neoadyuvante, no tenían una RPC y también se examinó este estadio clínico y patológico más la expresión de receptores de estrógenos y la puntuación del grado histológico. Eso fue 3 o más. Y el otro grupo era el de CMTN, que es lo que básicamente impulsó los resultados. Se incluyó a pacientes que no tenían RPC (como esta paciente) después del tratamiento neoadyuvante. Estas pacientes recibieron 300 mg de olaparib dos veces al día durante 1 año.



El criterio principal de valoración fue la SSEI y el estudio cumplió claramente este criterio a los 4 años, fue del 82 % con olaparib frente al 75 % con placebo. Por lo tanto, aproximadamente un 7 % de mejora en la SSEI a los 4 años.

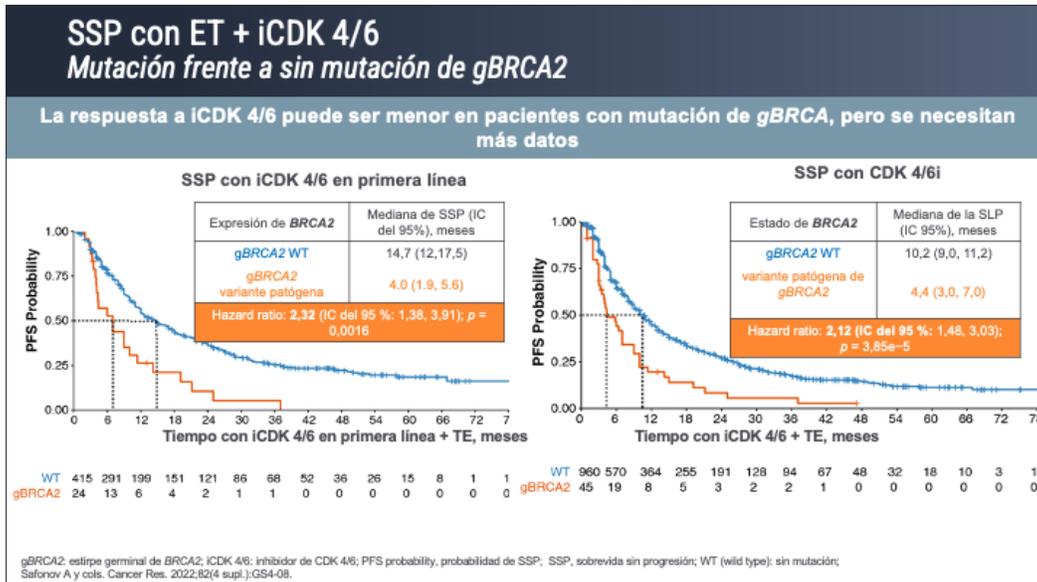


El equipo también examinó la SG y se produjo una mejora del 8 %. Necesitamos más seguimiento, pero se ve un cociente de riesgos instantáneos de 0,68 que fue estadísticamente significativo a favor de olaparib. Así pues, tanto la SSEI como la SG mejoran.



En lo que respecta al análisis de subgrupos, el equipo examinó diferentes subgrupos y básicamente todos los subgrupos obtuvieron beneficio. Hubo un indicio en las pacientes que recibieron platino previo, los intervalos de confianza cruzaron el 1, pero estos son números pequeños. En la clínica, usaríamos el fármaco en pacientes que tienen enfermedad residual a pesar del tratamiento neoadyuvante estándar.

Por lo tanto, recomendaría olaparib a esta paciente en función de lo que se había visto.



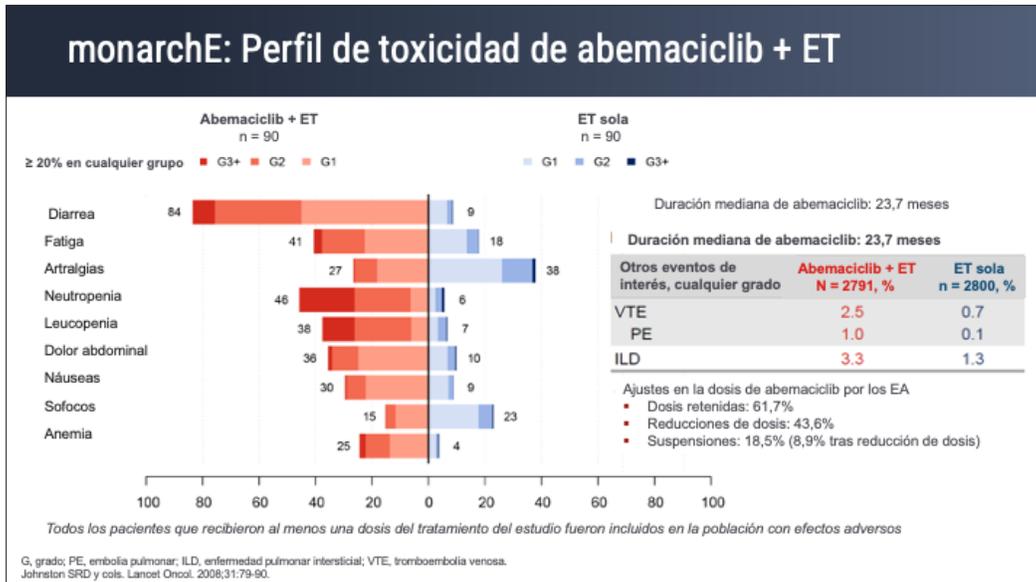
Ahora, ¿qué pasa si la paciente tiene una enfermedad HR+? ¿Qué sabemos sobre las cinasas dependientes de ciclinas 4/6 frente a un inhibidor de PARP? No tenemos comparaciones directas, pero hubo un estudio en el que se examinó a las pacientes que tenían una mutación de gBRCA y supervivencia sin progresión (SSP) frente a endocrinoterapia más inhibidor de CDK 4/6 como tratamiento de primera línea y se vio que en las pacientes con mutación de gBRCA, la SSP fue menor, aproximadamente 7 meses, con el inhibidor de CDK 4/6 frente a unos 14 meses si no tenían mutación de gBRCA.

Hay algún indicio de que la respuesta a un inhibidor de CDK 4/6 es menor en las pacientes con mutación de gBRCA, pero necesitamos más datos antes de poder incorporarlo a la práctica clínica.

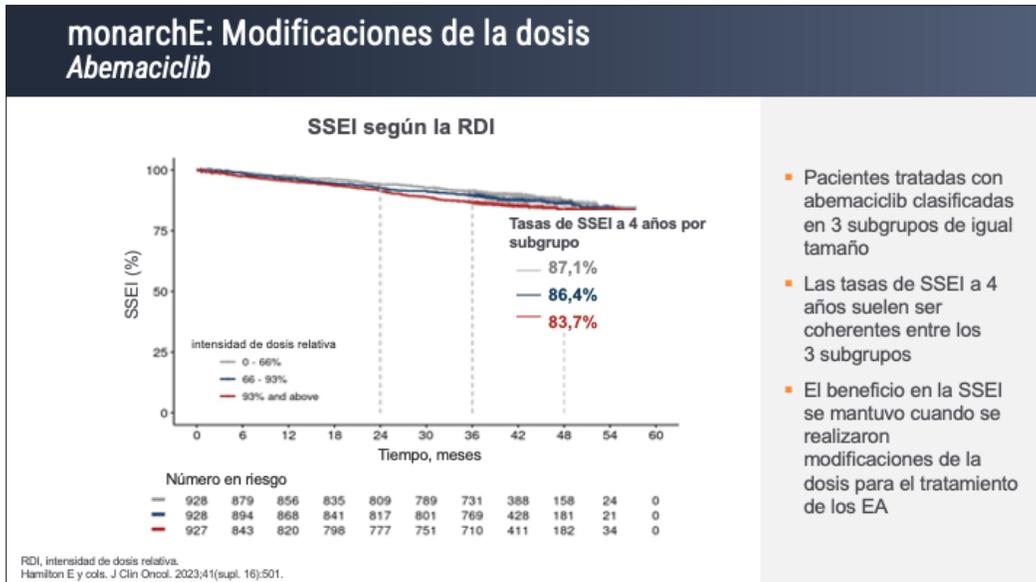


Así que mi práctica personal es en el cáncer de mama temprano, tiendo a priorizar los inhibidores de la PARP. En el contexto metastásico, incluso en pacientes con mutación de *gBRCA*, por lo general utilizo el inhibidor de CDK 4/6 como primera línea, dada la mejora de la SG. Joyce, ¿cuál es su preferencia y cuáles son algunos de los desafíos que ha notado con el uso de estos agentes orales abemaciclib, así como olaparib?

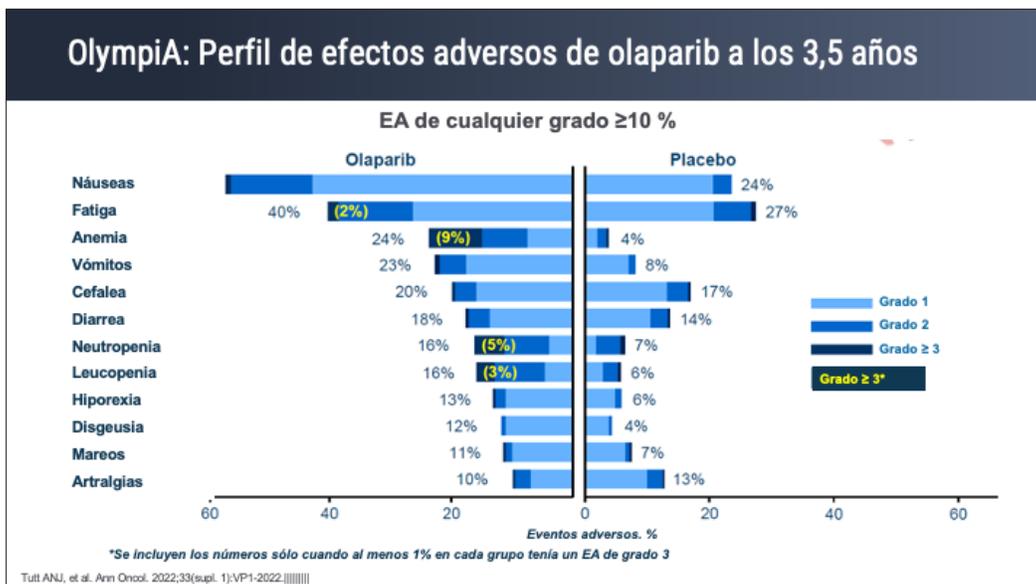
Dra. O'Shaughnessy: Estoy totalmente de acuerdo con usted en una paciente con mutación de *gBRCA 2*, por ejemplo, de alto riesgo, HR+, HER2- y necesita un tratamiento adyuvante porque no tenía una RPC con tratamiento preoperatorio. También priorizo olaparib. Se trata de un agente letal, sintético y de acción molecular específica que mejora la supervivencia en el entorno adyuvante o postquirúrgico. Así que lo priorizo sobre un inhibidor de CDK 4/6 en el contexto curativo. Estoy totalmente de acuerdo contigo. Les doy a todas el beneficio de la duda: de primera línea, metastásico, inhibidor de CDK 4/6, independientemente del estado de la estirpe germinal. Y creo que su opinión está bien recibida.



¿Se trata de cómo tratamos las toxicidades de abemaciclib adyuvante y de olaparib adyuvante para asegurarnos de que las pacientes puedan beneficiarse de ellos? Les digo a todos mis pacientes que el 5 % de los pacientes con abemaciclib adyuvante tendrán diarrea intensa, que no podrán salir del baño. Les digo eso directamente. Deben suspender el fármaco y llamarme porque claramente necesitarán una reducción de la dosis de hasta 100 mg dos veces al día. Sin embargo, para la mayoría de las pacientes, pueden pasar por las primeras 6 a 8 semanas con una dieta blanda. A continuación, solo tendrán unas pocas deposiciones sueltas a la semana. Y les digo a las personas que necesitan media loperamida al día durante los 2 años que están recibiendo abemaciclib adyuvante. Así que ya está. Muy bien. Y tomar una dieta de menor fibra en los primeros 2 meses porque el alto contenido en fibra provoca diarrea.



Pero la Dra. Erica Hamilton nos dio excelentes noticias en el congreso de la ASCO® este año. Ella y sus colegas volvieron a examinar los datos de monarchE y nos mostraron que las pacientes que necesitaron una reducción de la dosis, que es aproximadamente el 40 % de las pacientes del monarchE, tuvieron al final el mismo resultado en su SSEI que las pacientes que no tuvieron una reducción de la dosis. Esto es estupendo. Todavía empiezo el tratamiento con 150 mg dos veces al día, excepto en las pacientes frágiles y de edad muy, muy avanzada, en quienes empiezo con 100 mg dos veces al día. Pero si las pacientes necesitan una reducción de la dosis, no va a afectar negativamente a su resultado.



Que yo sepa, aún no hemos visto los datos del ensayo OlympiA, pero olaparib como adyuvante es bien tolerado. Las pacientes tienen algunas molestias de bajo grado a veces durante un par de meses y luego desaparece mágicamente. Pero realmente se ayuda con antieméticos muy leves. Alguna anemia, cierta fatiga, pero no demasiado intensa. No obstante, una reducción de la dosis de nuevo, si es necesario, es muy útil. Por lo tanto, realmente podemos hacer que estas pacientes continúen con este tratamiento.

¿Y usted, Aditya? ¿Qué ha encontrado desde un punto de vista práctico, al mantener a las pacientes con estas mejores prácticas?



Dr. Bardia: Absolutamente. Creo que para una paciente ER+ de alto riesgo se recomienda abemaciclib como adyuvante. En el futuro podríamos tener otro fármaco, ribociclib, y habrá otra opción diferente al abemaciclib, cuyo principal efecto adverso es la diarrea. A veces, en una paciente, si estoy realmente preocupado, empiezo con una dosis más baja de 100 mg dos veces al día y luego aumento a 150 dos veces al día. O bien, al contrario, se empieza con 150 [mg] dos veces al día y, si se tiene dificultades, se puede reducir la dosis. El tratamiento fundamental de la diarrea, que, como ha dicho correctamente, se produce en los primeros meses. La clave está en mantener a la paciente con el fármaco durante los primeros meses. Después de eso, será mucho más fácil.

Dra. O'Shaughnessy: Totalmente. Y creo que la comunicación con la paciente es importante: veo a la paciente cada 2 semanas durante los primeros meses, compruebo los laboratorios y solo veo realmente cómo le va. Y le digo desde el principio que si necesitamos una reducción de la dosis, no se preocupe por ello. Igual que con olaparib, en cuyo caso veo a las pacientes con frecuencia en los primeros meses para asegurarme de que les está yendo bien. A continuación, cualquier sensación de malestar leve que tengan mejora mucho, mucho. Realmente bastante manejable.

Medscape
Oncology Global

Gracias por participar en esta actividad.

Aditya, muchas gracias por este fantástico debate y, a los participantes, muchas gracias por participar. A continuación, sírvanse responder a las preguntas que siguen y completar la evaluación. Gracias por acompañarnos.

Referencias

1. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2557-2570.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341-1352.
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN Guidelines). Breast Cancer (Version 4.2023). March 23, 2023. Accessed June 18, 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
4. Cardoso F, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30:1194-1220.
5. Nielsen TO, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:808-819.
6. Quiet CA, et al. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol.* 1996;14:3105-3111.
7. Andre F, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40:1816-1837.
8. Mittempergher L, et al. Performance characteristics of the Blueprint breast cancer diagnostic test. *Transl Oncol.* 2020;13:100756.
9. Paluch-Shimon S, et al. ESO-ESMO Fifth International Consensus Guidelines For Breast Cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33:1097-1118.
10. Giordano SH, et al; Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol.* 2022;40:307-309.
11. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24:77-90.
12. Johnston SRD, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. *Cancer Res.* 2023;83(suppl):GS1-09.
13. Hamilton E, et al. Efficacy and safety results by age in monarchE: adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 16):501.
14. Rugo HS, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol.* 2022;33:616-627.
15. Abemaciclib [información para prescripción]. Aprobado en 2017. Modificado en marzo de 2023.
16. Abemaciclib. European Medicines Agency EPAR-información del producto. Actualizado el 24 de febrero de 2023. Consultado el 9 de septiembre de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
17. Slamon DJ, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: primary results from the phase III NATALEE trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 17):LBA500.
18. Tutt ANJ, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2394-2405.
19. Geyer CE Jr, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33:1250-1268.
20. Olaparib [información para prescripción]. Aprobado en 2014. Modificado en noviembre de 2020.
21. Olaparib. European Medicines Agency EPAR- información para prescripción. Actualizado en noviembre de 2022. Consultado el 9 de septiembre de 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_en.pdf
22. Loibl S, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the Penelope-B trial. *J Clin Oncol.* 2021;39:1518-1530.
23. O'Shaughnessy J, et al. Risk of recurrence with adjuvant endocrine therapy in real world patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative early breast cancer: a US database analysis. *Cancer Res.* 2023;83(suppl):P3-03-12.
24. Pan H, et al. Improvements in long-term outcome for women with estrogen receptor positive (ER+) early stage breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: analyses of 82,598 women in the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) database. *Cancer Res.* 2019;80(suppl):GS2-04.
25. Regan MM, et al. Randomized comparisons of adjuvant exemestane + ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen + OFS vs tamoxifen in premenopausal women with HR+ early breast cancer: update of the TEXT and SOFT trials. *Cancer Res.* 2019;80(suppl):GS2-05.

Expositores y conflicto de intereses

Medscape, LLC requiere que toda persona que tenga control sobre el contenido educativo declare todas las relaciones económicas con empresas inelegibles que se hayan producido en los últimos 24 meses. Las empresas inelegibles son organizaciones cuya actividad principal es producir, comercializar, vender, revender o distribuir productos para la atención médica usados por los pacientes o en estos.

A continuación se detallan todas las relaciones económicas pertinentes de toda persona con capacidad de controlar el contenido de esta actividad educativa y se han atenuado de acuerdo con las políticas de Medscape. Otras personas involucradas en la planificación de esta actividad no tienen relaciones económicas pertinentes.

Joyce O'Shaughnessy, MD

Presidenta de Celebrating Women en Breast Cancer Research

Baylor University Medical Center

Directora

Programa de Investigación sobre el Cáncer de Mama

Texas Oncology

US Oncology

Dallas, Texas, Estados Unidos

La Dra. Joyce O'Shaughnessy tiene las siguientes relaciones económicas pertinentes:

Médica especialista o asesora de: AbbVie Inc. Agendia; Amgen, Inc. Aptitude Health; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bayer; Bristol Myers Squibb Company; Carrick Therapeutics; Celgene Corporation; Daiichi Sankyo, Inc.; Eisai Inc. Fishawack Health; G1 Therapeutics; GlaxoSmithKline; Genentech; Genzyme Corporation; Gilead Sciences, Inc. Immunomedics, Inc. Incyte Corporation; Lilly; Merck; Novartis; Ontada; Pfizer, Inc.; Pharmacyclics, Inc. Pierre Fabre; Puma Biotechnology; Roche; Samsung Bioepis; Sanofi; Seagen Inc.; Stemline Therapeutics; Theralink; Synthon BV

Aditya Bardia, MD, MPH

Director

Programa de Investigación sobre el Cáncer de Mama

Massachusetts General Hospital

Harvard Medical School

Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Javier Cortés, MD, PhD

Jefe del International Breast Cancer Center (IBCC)

Medica Scientia Innovation Research (MedSIR)

Barcelona, España

El Dr. Javier Cortés, PhD, tiene las siguientes relaciones económicas pertinentes:

Médico especialista o asesor de: Novartis; Pfizer, Inc. Sun Pharmaceutical Industries, Ltd. Takeda

Financiación para investigación de: Novartis; Pfizer, Inc. Sun Pharmaceutical Industries, Ltd. Takeda

Información y declaraciones de conflicto de intereses de MED/SCM/Editor/Escritor

Victoria Phoenix, BS

Directora de Educación Médica, WebMD Global, LLC
Victoria Phoenix, no tiene relaciones económicas pertinentes.

Tristin Abair, PhD

Redactora médica sénior, WebMD Global, LLC
Tristin Abair, PhD, no tiene relaciones económicas pertinentes.

Yoji Yamaguchi, MA, ELS

Editor de contenido científico, WebMD Global, LLC
Yoji Yamaguchi, MA, ELS, no tiene relaciones económicas pertinentes.

Información y declaraciones de conflicto de intereses de planificadores/revisores adicionales

Revisora de cumplimiento

Amanda Jett, PharmD, BCACP

Directora adjunta, Acreditación y Cumplimiento
Amanda Jett, PharmD, BCACP, no tiene relaciones económicas pertinentes.

Descargo de responsabilidad

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgarán créditos de Formación médica continua (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/996904

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad formativa en CME@medscape.net.

Para asistencia técnica, póngase en contacto con CME@medscape.net.

La actividad educativa aquí presentada puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de Medscape, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. y usos fuera de indicación de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de los tratamientos que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC