

Los expertos responden a sus preguntas sobre los inhibidores de CDK4/6 en el cáncer de mama RH+/HER2-

Translation reviewed by:

Cristina Saura, MD, PhD

Medical Oncologist

Vall d'Hebron University Hospital

Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

Barcelona, Spain

Este comentario se basa en las respuestas a las preguntas planteadas por una audiencia en vivo durante un simposio que tuvo lugar durante la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica, ASCO de 2024. El panel de expertos incluyó a la Dra. Sara A. Hurvitz, FACP, y la Dra. Erica Mayer, MPH, y fue moderado por la Dra. Joyce O'Shaughnessy. Puede ver la transmisión bajo petición de este programa aquí.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/hr-positive-her2-negative-breast-cancer-at-asco-2024/20322-39808

Cáncer de mama temprano (CMT) de alto riesgo, con receptores hormonales (RH) positivos, HER2 negativo

Dra. Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

Los factores de riesgo de recurrencia del CMT RH positivo/HER2 negativo incluyen el tamaño del tumor, el estadio ganglionar y el grado tumoral. Una mayor proliferación, según lo indique una mayor expresión de Ki-67, también se asocia con un mayor riesgo de recidiva.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246

En dos estudios clave se ha demostrado la eficacia de los inhibidores de CDK4/6 en el contexto adyuvante en combinación con la terapia endocrina (TE). Un seguimiento más prolongado del ensayo monarchE en el que se evaluó el abemaciclib en combinación con la TE en el entorno adyuvante siguió mostrando que 2 años de abemaciclib en combinación con TE mejoró la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) en comparación con la TE sola en el CMT de alto riesgo con ganglios linfáticos positivos. En el ensayo NATALEE se compararon 3 años de ribociclib adyuvante en combinación con un inhibidor de la aromatasa no esteroideo (NSAI) versus un NSAI sólo en una población que también incluía pacientes con enfermedad de riesgo más bajo. Estos datos son menos maduros, pero el ensayo cumplió su objetivo primario, con un aumento significativo de la SLEI. Es importante señalar que, hasta la fecha, en ninguno de los estudios se ha demostrado aún un beneficio significativo en la supervivencia global (SG).

Una diferencia importante entre los dos estudios es la población de pacientes incluida. Mientras que en el estudio NATALEE pudieron participar pacientes con tumores en estadio IIA con ganglios linfáticos negativos, el estudio monarchE se limitó a pacientes con cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos. En ninguno de los estudios se incluyó a pacientes con tumores en estadio IA, y en el ensayo monarchE se permitió la inclusión de pacientes con tumores en estadio IB con compromiso ganglionar microscópico T1.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

¿Cómo utiliza actualmente la expresión Ki-67 en el ejercicio de su profesión ahora que ya no es necesario para prescribir el abemaciclib adyuvante?

Dra. Sara A. Hurvitz, FACP:

En el instituto anterior en el que yo trabajaba, el valor de Ki-67 se reportaba para todos nuestros tumores, por lo que lo hubiera tenido en cuenta. Por lo general, concordaba con el grado del tumor, pero la tinción con Ki-67 es una tinción inmunohistoquímica poco fiable con una amplia variabilidad entre los laboratorios. Los niveles altos de Ki-67 o inferiores al 10 % son útiles, pero la expresión intermedia no es útil. Si la tengo la uso, pero en mi nuevo instituto no insisto en realizar pruebas de Ki-67.

Dra. Erica Mayer, MPH:

En Dana-Farber no obtenemos Ki-67 en ningún paciente como parte del estándar de atención habitual, exactamente por las razones que mencionó la Dra. Hurvitz.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

¿Cómo determina el riesgo y qué pacientes necesitan quimioterapia? Como seguimiento, ¿qué quimioterapia recomienda?

Dra. Erica Mayer, MPH:

Para la gran mayoría de nuestros pacientes con enfermedad con ganglios linfáticos negativos (independientemente del estado menopáusico) y, ciertamente, en nuestras pacientes posmenopáusicas con enfermedad con ganglios linfáticos positivos, utilizamos la puntuación de recurrencia de 21 genes. La utilizo también en determinadas pacientes premenopáusicas con enfermedad ganglionar positiva. Creo que es una herramienta valiosa además de las características patológicas clínicas tales como el tamaño y el grado del tumor y el estado de los ganglios.

Nuestro instituto ha trabajado arduamente para alejarse de la exposición a las antraciclinas cuando sea posible. Las administramos a pacientes con enfermedad triple negativa y a nuestros pacientes con enfermedad de alto riesgo con ganglios linfáticos positivos, RH positivo/HER2 negativo, según lo respaldado por los datos del estudio ABC. Para los pacientes con enfermedad con ganglios linfáticos negativos y con receptores hormonales positivos que necesitan quimioterapia, es muy apropiado un enfoque basado en taxanos, como el docetaxel y la ciclofosfamida.

Dra. Sara A. Hurvitz, FACP:

Yo no solicito el análisis de 21 genes en todos los pacientes. Lo pido para aquellos pacientes que se cuestionan si usar quimioterapia, pero solo si los resultados afectarán la toma de decisiones. Antes de solicitarlo le pregunto a mi paciente: "¿Va a optar por omitir la quimioterapia, incluso si los resultados indican que la quimioterapia lo/la beneficiará?" Creo que es importante que utilicemos estas pruebas para informar la toma de decisiones.

Con respecto al uso de antraciclinas, soy muy selectiva. En muchos sentidos, creo que nos excedemos en el tratamiento de nuestros pacientes por miedo a la recurrencia. El otro lado de esta situación es el miedo a causar una complicación del tratamiento potencialmente mortal o que altere la vida del paciente, algo que he visto suceder. Como señaló la Dra. Mayer, el estudio ABC finalmente informó de resultados más prolongados este año. Según ese estudio, hay una mejoría en cuanto a la SLEI con el uso de antraciclinas para la enfermedad con receptores hormonales negativos y para la enfermedad con ganglios linfáticos positivos con receptores hormonales positivos, pero el agregado de antraciclinas a la terapia basada en taxanos todavía no muestra ningún beneficio de supervivencia. En el caso de una mujer sana con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos/HER2 negativo y 4 o más ganglios linfáticos positivos, el tratamiento habitual es ofrecerle una antraciclina. Si hay de 1 a 3 nodos positivos, en mi opinión es un debate con matices.

Dra. Erica Mayer, MPH:

Si se usan antraciclinas, es útil tener un cardiólogo oncológico disponible que pueda ver al paciente. Tenemos datos de que hay medicamentos cardioprotectores, como los betabloqueantes y los inhibidores de la ECA, que pueden ayudar a proteger a los pacientes de la toxicidad cardíaca a largo plazo.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

¿Recomendaría el uso de ribociclib en una paciente posmenopáusica con enfermedad T2N1 con una puntuación de recurrencia de 21 genes de <26? En otras palabras, ¿para recibir ribociclib se necesita una puntuación de recurrencia de 21 genes elevada?

Dra. Erica Mayer, MPH:

Esta paciente tiene enfermedad con ganglios linfáticos positivos, por lo que potencialmente podría ser elegible para recibir abemaciclib o ribociclib. Los datos de seguimiento a largo plazo de monarchE me parecen muy convincentes. Es sorprendente cómo después de 2 años de exposición se produce este efecto residual y vemos un beneficio más profundo. Creo que hay pruebas sólidas de que el abemaciclib sería la opción preferida en una paciente de alto riesgo con ganglios linfáticos positivos, suponiendo que cumpliera con los criterios de inclusión en el ensayo monarchE.

Dra. Sara A. Hurvitz, FACP:

En el caso de la enfermedad con ganglios linfáticos positivos, no sabemos si el abemaciclib o el ribociclib son el mejor fármaco. Ambos difieren en cuanto a la tolerabilidad, en lo que respecta a los eventos adversos gastrointestinales (GI) y la neutropenia.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

En el caso de una paciente con más de 4 ganglios afectados, con una mutación de la línea germinal BRCA2, se le puede administrar abemaciclib o potencialmente ribociclib una vez aprobado, pero también es candidata para recibir olaparib. ¿Usted le administra 1 año de olaparib y luego 2 años de abemaciclib después del olaparib?

Dra. Erica Mayer, MPH:

Sí, eso es lo que hago. Según el ensayo OlympiA, recibir olaparib adyuvante durante 1 año tiene una ventaja para la SG. Necesitamos hacer pruebas a todos nuestros pacientes para saber si tienen una mutación de la línea germinal, para lo cual podemos usar el olaparib; en el estudio monarchE se inscribió a pacientes hasta 16 meses después de la cirugía, lo que es un período bastante largo. Se puede completar el ciclo de 1 año de olaparib y luego comenzar 2 años de abemaciclib adyuvante. Creo que hay que explicarle al paciente que tenemos un largo camino por delante, pero son tratamientos con beneficios demostrados.

Dra. Sara A. Hurvitz, FACP:

He hecho esta secuenciación dos veces, y los pacientes están agotados después de olaparib, por lo que es un régimen duro. Tuve que reducir la dosis de abemaciclib. Estoy de acuerdo con realizar primero la secuenciación del inhibidor de PARP.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

Quiero señalar que si se reduce la dosis del adyuvante abemaciclib, la eficacia se mantiene. Del mismo modo, las reducciones de la dosis de ribociclib en el ensayo NATALEE no afectaron a la eficacia. Es necesario vigilar de cerca a los pacientes en una fase temprana del tratamiento para detectar eventos adversos y realizar reducciones de dosis adecuadas para mantenerlos en tratamiento.

Cáncer de mama metastásico RH positivo/HER2 negativo

Dra. Erica Mayer, MPH:

Cinco ensayos en fase III de primera línea establecieron la función de 3 inhibidores de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) en el entorno metastásico de primera línea. Todos los ensayos tuvieron un diseño similar, en el sentido de que los pacientes se asignaron al azar para recibir una TE de base sola o una TE combinada con un inhibidor de CDK4/6. La mayoría de los pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo/HER2 negativo van a recibir TE de primera línea con un inhibidor de CDK4/6.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246

En el caso del ribociclib, hay resultados positivos significativos de supervivencia libre de progresión y de SG en toda la serie de ensayos MONALEESA y una mejora constante de aproximadamente 12 meses en la mediana de SG para los pacientes que recibieron ribociclib en comparación con los que no lo recibieron. El análisis final de SG de MONARCH-3, el estudio de primera línea con abemaciclib, no logró significación estadística, por lo que, técnicamente, fue un ensayo negativo. Sin embargo, creo que es importante observar los datos de la mediana de SG. Hay una mejoría de aproximadamente 12 meses en la mediana de SG con abemaciclib, similar a ribociclib. Creo que eso hace que el abemaciclib sea competitivo en este espacio en términos de ventaja en cuanto a la SG.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

¿Cómo elige entre los inhibidores de CDK4/6 de primera línea?

Dra. Sara A. Hurvitz, FACP:

Creo que en los tres ensayos aleatorizados los datos sobre el ribociclib son convincentes en cuanto a la SG, y esto se lo comunico mis pacientes. Pero el ribociclib no es adecuado para todas las personas. Hay pacientes que tendrán toxicidad hepática causada por el ribociclib, particularmente los pacientes asiáticos. El abemaciclib produce más toxicidad gastrointestinal. Estoy totalmente de acuerdo con la Dra. Mayer en que los datos de SG para el abemaciclib son convincentes, y creo que la falta de un valor p estadísticamente significativo fue probablemente insignificante desde el punto de vista clínico. Creo que ambas opciones deben discutirse con los pacientes. Yo tiendo a no usar el palbociclib; aunque creo que es el fármaco mejor tolerado, probablemente no sea el más eficaz.

Dra. Erica Mayer, MPH:

Tengo una estrategia muy similar, y creo que "convinciente" es una excelente manera de describir los datos que hemos visto en los últimos años con respecto al ribociclib. La neutropenia es otro evento adverso que a veces encontramos con el ribociclib. Por esa razón, el abemaciclib podría ser una mejor opción para determinados pacientes.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

Por las razones mencionadas, el ribociclib también es mi medicamento de referencia. Añadiría que yo utilizo el abemaciclib cuando me parece muy poco probable que el tumor sea sensible a la TE o cuando tengo dudas con respecto a la necesidad de quimioterapia, como para los pacientes con enfermedad sintomática 3 o muchas metástasis hepáticas. Todavía a veces uso el palbociclib para los pacientes si tienen una carga mínima de enfermedad u otras comorbilidades y para aquellos para quienes la calidad de vida es primordial.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

Luego de un empeoramiento de la enfermedad con un inhibidor de CDK4/6 de primera línea, ahora tenemos una amplia gama de opciones, incluidas las terapias dirigidas. En este momento más que nunca, obtener el perfil genómico tumoral del cáncer de nuestros pacientes es algo realmente muy importante, por lo que si la enfermedad de un paciente está empeorando, uno definitivamente desea solicitar una prueba de ADNct.

Dra. Joyce O'Shaughnessy:

En función de los datos presentados en la ASCO (American Society of Oncology, Sociedad Estadounidense de Oncología) sobre el estudio postMONARCH, ¿qué hará en el entorno de segunda línea si tiene un paciente con una mutación en *ESR1* o *PIK3CA* versus cambiar de un inhibidor de la aromatasa en combinación con ribociclib o palbociclib a fulvestrant en combinación con abemaciclib?

Dra. Sara A. Hurvitz, FACP:

Si tuviera un paciente que viniera al consultorio que hubiera estado recibiendo palbociclib con un inhibidor de la aromatasa y hubiera obtenido un buen beneficio con ese tratamiento, pero ahora experimentara un empeoramiento de la enfermedad, creo que tendría sentido cambiar a abemaciclib. El abemaciclib es bastante bien tolerado, pero creo que también hay que sopesar si el uso de algo como el everolimus sería una opción razonable.

Dra. Erica Mayer, MPH:

Creo que cuando consideramos los dobles de terapia endocrina y de terapia dirigida que tenemos disponibles, todos tienen la desventaja de la toxicidad. Para un paciente cuyo tumor alberga una mutación en *PIK3CA*, se podría usar alpelisib o capivasertib, pero existen riesgos de eventos adversos que pueden tener un impacto en la vida diaria del paciente. Estamos familiarizados con los inhibidores de CDK4/6, y podemos anticipar su toxicidad y luego controlarla. Creo que es muy convincente poder ofrecer un régimen que uno sabe que va a ayudar a mantener y prolongar su calidad de vida.

Cabe destacar que vamos a empezar a ver pacientes que recurren mientras reciben un inhibidor adyuvante de CDK4/6 o poco después, y tenemos que pensar en cómo vamos a tratar a esos pacientes. Es casi como pasar al entorno de segunda línea para la enfermedad metastásica, porque básicamente ya se ha administrado la terapia de primera línea si el cáncer recurre con un inhibidor adyuvante de CDK4/6. Tenemos que empezar a pensar en un nuevo paradigma para esos pacientes.

¿Qué opina?

¿Qué opina sobre los inhibidores de CDK4/6 en el cáncer de mama metastásico y el CMT de alto riesgo RH positivo/HER2 negativo? Responda la pregunta de la encuesta y participe en la conversación dejando un comentario. Para obtener información adicional visite la página general del programa.

clinicaloptions.com/CE-CME-program/oncology/cdk46-inhibitors-for-hr-positive-her2-negative-bc/20189