

PERSPECTIVAS EN EVOLUCIÓN SOBRE EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HR+: COMPRENSIÓN ACTUAL Y NUEVOS CONOCIMIENTOS

<https://www.medscape.org/interview/hr-positive-mbc-spanish>

Giuseppe Curigliano, MD, PhD: Buenos días, buenas tardes y buenas noches para todos. Soy Giuseppe Curigliano del Instituto Europeo de Oncología de Milán y de la Universidad de Milán. Y tengo el privilegio de tener conmigo hoy uno de los mejores científicos clínicos del mundo, y es el profesor François Clement Bidard del Departamento de Oncología Médica del Institut Curie de París.

Realizaremos una actividad educativa juntos sobre la evolución de la perspectiva del cáncer de mama metastásico con expresión de HR (HR+).

Y ahora cedo la palabra a François: comenzaremos nuestra actividad educativa explicando al público una visión general de los últimos conocimientos sobre la resistencia a la hormonoterapia. François, por favor.

François-Clément Bidard, MD, PhD: Sí, muchas gracias, Giuseppe, por la presentación tan agradable y me alegra mucho estar aquí. Así que, creo que antes de enfrascarnos en el mecanismo de resistencia a la hormonoterapia, como lo conocemos actualmente, podría ser bueno un recordatorio rápido sobre el mecanismo de acción de los fármacos de hormonoterapia. Tenemos muchos agentes que estamos utilizando actualmente. Por supuesto, el inhibidor de la aromatasas y todo el mundo sabe que el inhibidor de la aromatasas agotará los estrógenos del cuerpo, por lo que el tumor tendrá hambre básicamente y no podrá activar el programa transcripcional relacionado con los receptores de estrógenos.

También estamos utilizando un modulador selectivo de ER (SERM). Así que tamoxifeno también es un agente bien conocido y un agente muy antiguo, con una actividad antagonista en el receptor de estrógenos (ER). Entonces, se une al receptor de estrógenos, pero luego modula el programa transcripcional del receptor de estrógenos. También tenemos varios agentes, como el SERD, es decir, regulador a la baja o degradador selectivo del receptor de estrógenos. Y este tipo de agente actúa atrapando el receptor de estrógeno en el ADN. Y como el receptor de estrógenos (ER) está atrapado en el ADN, el ER se degrada. También tenemos algunos agentes nuevos como las quimeras dirigidas a la proteólisis (PROTAC). Y los PROTAC son agentes que tienen como objetivo degradar el receptor de estrógenos. Asimismo, disponemos de otros agentes que se unen al ER denominados antagonistas completos de ER (CERAN) o antagonistas covalentes selectivos de ER (SERCA). En general, estos son ligandos terapéuticos de los receptores de estrógenos, por lo que se unen al receptor de estrógenos e impiden la activación transcripcional del gen corriente abajo.

Así que si examinamos lo que sabemos sobre los mecanismos biológicos que inducen la resistencia endocrina, vemos que se han explorado varios de ellos. En primer lugar, la pérdida de expresión del receptor de estrógenos. Este es un mecanismo de resistencia muy básico,

que podría evaluarse fácilmente. Y creo que la base de nuestras recomendaciones actuales es volver a obtener biopsias en nuestros pacientes cuando experimentan progresión, o al menos al principio de su enfermedad metastásica, para comprobar si el receptor de estrógenos todavía se expresa en el tumor. También tenemos una señalización cruzada más compleja entre vías, por lo que sabemos que la vía HER2 o PIK3CA cuando se activa también puede evitar el bloqueo de la señalización de los receptores de estrógenos. Y lo más importante, diría, es que también existen mutaciones que podrían aparecer en ESR1, un gen que codifica el receptor de estrógenos. Y sabemos que estas mutaciones están asociadas a una reactivación del receptor de estrógenos a pesar del tratamiento con inhibidores de la aromatasa. Y se ha demostrado que estas mutaciones son muy sensibles a los nuevos SERD, como elacestrant, y otros SERD que comentaremos más adelante.

Eso fue respecto a los procesos biológicos. Y, desde el punto de vista médico, también tenemos muchos factores que sabemos que están asociados a un resultado desfavorable y a hormonoterapia adyuvante o de metástasis, como en el contexto temprano de invasión de los ganglios linfáticos; sabemos que esto se asocia a un menor tiempo hasta la recidiva y también a un mayor grado tumoral. Así que tenemos estos factores patológicos básicos que nos dicen que una paciente podría percibirse como portadora de un mayor riesgo de recidiva, tanto si está realmente relacionado con la resistencia a la endocrinoterapia como si no, creo, es un tema de debate. Así pues, esa es una breve descripción general del mecanismo.

También tenemos, volviendo al nivel molecular, muchos mecanismos de vías implicadas, angiogénesis, etc. Por lo tanto, todas estas vías convergen hacia un único fenotipo que es resistente a la endocrinoterapia.

Bien, pasemos al tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) con expresión de receptores hormonales (HR+). Giuseppe, ¿podría darnos, por ejemplo, una descripción general de su opción de tratamiento actual y lo que está utilizando en su práctica diaria?

Dr. Curigliano: Sí, claro. Comenzaré con las directrices de práctica clínica de la ESMO. Por lo tanto, el tratamiento de primera línea en la enfermedad HR+, HER2– es una combinación de hormonoterapia e inhibidores de cinasas dependientes de ciclina 4/6 (CDK4/6). La única situación en la que se puede considerar una primera línea de quimioterapia es el grupo de pacientes con una insuficiencia orgánica inminente, la denominada crisis visceral. Se trata de una situación bastante poco frecuente, menos del 3 % de los pacientes, pero en este caso concreto, preferimos comenzar con la quimioterapia. En la mayoría de las pacientes con enfermedad HR+, HER2–, el mejor tratamiento es la hormonoterapia más ribociclib, abemaciclib o palbociclib.

Teniendo en cuenta que todos los inhibidores de CDK4/6 no se crean por igual, y que sabemos perfectamente que en el contexto de la escala de la ESMO de la eficacia clínica tenemos una puntuación diferente según el beneficio en la supervivencia sin progresión media o la supervivencia general. ¿Qué hacer en segunda línea?

Si hay una progresión tras un inhibidor de CDK4/6 de primera línea y sigue siendo una enfermedad sensible a la endocrinoterapia, o sea, una mayor duración hasta el inicio de la primera línea, el tratamiento de segunda línea es finalmente un tratamiento basado en biomarcadores. Si hay una mutación de la cinasa PI3, se puede considerar una combinación de fulvestrant más alpelisib. Si hay una delección de PTEN o una alteración de AKT, con el tiempo

se puede considerar la combinación de capivasertib más fulvestrant cuando se apruebe. Si no hay una mutación de la cinasa PI3 o alteración de AKT, todavía existe una opción válida como everolimus-exemestano o everolimus-fulvestrant según los datos franceses.

Si existe una mutación de la estirpe germinal de BRCA o PALB2, por supuesto, cabe considerar un inhibidor de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) como talazoparib u olaparib. Y, por último, con base en los datos del ensayo EMERALD, si se ha detectado una mutación de ESR1 en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) digital con gota o en la secuenciación de nueva generación (NGS), también se puede considerar una opción válida como elacestrant.

¿Qué hacer después de dos líneas de hormonoterapia, más o menos agentes biológicos? Aquí tenemos dos escenarios diferentes. Si la enfermedad tiene un pronóstico desfavorable y es sensible, por supuesto, con una situación resistente al tratamiento, se puede comenzar directamente con un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF), incluso si en Europa la indicación señalada en el prospecto es después de una línea de quimioterapia. De acuerdo con las directrices de práctica clínica, se puede administrar una línea de quimioterapia y luego se puede pasar directamente a un conjugado anticuerpo-fármaco.

Suponiendo que la enfermedad es HR+ y tiene baja expresión de HER2, la mejor opción es trastuzumab deruxtecán, según los datos de Destiny-Breast04. Si no hay expresión de HER2 la mejor opción es sacituzumab govitecán. Tras la progresión a TDX en la enfermedad con baja expresión de HER2, también se puede considerar la secuenciación con sacituzumab govitecán.

Así pues, François, hay algunos estudios en los que se investigan nuevos enfoques en primera línea. ¿Puede darnos una descripción general, qué piensa sobre estos ensayos y cuáles son las posibles implicaciones clínicas?

Dr. Clement: Sí, claro. Creo que la primera línea está bien establecida para los tumores sensibles a la endocrinoterapia. Actualmente se están realizando varios ensayos. Y, por lo tanto, hablaré de ellos un poco más tarde.

Pero primero tenemos que reconocer un ensayo muy interesante que se presentó en el último congreso de San Antonio. Y ese ensayo fue el ensayo de fase III INAVO120. Este es un ensayo en el que se comparó la adición de un nuevo inhibidor de PIK3CA inavolisib, más palbociclib (palbo) y fulvestrant. Y en este ensayo hubo dos grupos, o sea, inavolisib, el inhibidor de PIK3CA, fulvestrant más palbo frente a placebo-fulvestrant más palbo.

Y la paciente que era apta para este ensayo debía tener un cáncer de mama metastásico con mutación de PIK3CA que estuviera recayendo durante la hormonoterapia postquirúrgica. Estas pacientes son, de acuerdo con nuestras directrices, aptas para un tratamiento de primera línea con fulvestrant más inhibidor de CDK4/6. Y aquí, como tenían la mutación de PIK3CA, podían haber recibido, además de los dos fármacos, inavolisib.

Y los resultados fueron realmente interesantes, y muy convincentes porque notificaron la mediana de supervivencia sin progresión (SSP) de unos 15 meses para la paciente que recibió el triplete frente a aproximadamente la mitad, que fue de 7,3 meses, en las pacientes que recibieron solo fulvestrant y palbociclib. Por lo tanto, creo que realmente muestra un claro beneficio y hay un interés en el uso de este inhibidor de PIK3CA, es decir, inavolisib en este contexto. Así que estamos esperando la aprobación del fármaco y que inavolisib esté

disponible en Europa, creo que aún no está disponible en Francia, no lo sé en Italia, pero definitivamente estamos buscando acceder a este fármaco.

Entonces, INAVO120 es el resultado más candente que obtuvimos el año pasado, pero también estamos esperando, volviendo a la población endocrinosensible, los resultados de muchos ensayos que actualmente están evaluando el uso de este SERD de nueva generación en el contexto del cáncer de mama metastásico sensible a hormonoterapia de primera línea.

Y tenemos ensayos delante. Tenemos el ensayo SERENA-4, en el que se compara el SERD de nueva generación cuyo nombre es camizestrant, es decir, camizestrant más inhibidor de CDK4/6 frente al inhibidor de la aromatasas (IA) más inhibidor de CDK4/6.

Tenemos un ensayo muy similar que es giredestrant con inhibidor de CDK4/6 frente a IA con inhibidor de CDK4/6. Tenemos estos dos ensayos de comparación directa. Veremos si el SERD realmente podría demostrar una mejora con respecto al IA.

Y tenemos otra estrategia que se basa en el ensayo PADA-1. Así que tenemos el estudio SERENA-6. En SERENA-6 se está investigando el uso de un SERD muy potente contra la mutación de ESR1. La idea es hacer un seguimiento secuencial de la aparición de esta mutación de resistencia durante la primera línea. Y cuando se vean estas mutaciones, se sabrá que la paciente se está volviendo resistente o que el tumor se está volviendo resistente al IA, y entonces se cambia el IA a camizestrant, que ya se ha notificado que es extremadamente activo en esta mutación.

Así pues, SERENA-6 es también uno de estos ensayos de primera línea cuyos resultados habrá que esperar probablemente para el próximo año. Y veremos si los resultados de PADA-1 se confirman o incluso mejoran. Estos son los ensayos de primera línea actuales. Así que esos son los resultados y los ensayos en curso sobre agentes de primera línea.

Y si volvemos luego a la segunda línea, tenemos datos acumulados que muestran el interés por los SERD, es decir, esta nueva clase de agente después de la resistencia adquirida a los IA. El ensayo EMERALD que ha mencionado es realmente interesante porque es el primer ensayo de SERD de nueva generación que demostró la superioridad de esta nueva clase de fármacos frente al tratamiento estándar, por ejemplo, fulvestrant. Este ensayo de fase III fue un ensayo con un solo fármaco. Así que, se comparó elacestrant en monoterapia con la hormonoterapia en monoterapia, como fulvestrant, y ambos se administraron después de la progresión con inhibidores de CDK4/6.

Entonces, la SSP fue corta, la mediana de la SSP fue de unos dos meses. Pero es interesante que muchos más pacientes tuvieron una SSP más larga con elacestrant que con camizestrant, es aproximadamente el 25 % de los pacientes que siguen tomando un fármaco después de un año de tratamiento, lo que demuestra que todavía tenemos esta parte significativa de nuestra población. Sigue siendo sensible a los fármacos de hormonoterapia como tratamiento de segunda línea.

Así que, en general, el uso de elacestrant dio lugar a una reducción del 45 % en el riesgo de progresión o muerte, lo cual es muy convincente en la población con mutación de ESR1. Y ha llevado a la aprobación global, o al menos a la aprobación tanto de la FDA como de la EMA y la disponibilidad. Esos son los fármacos que estamos utilizando actualmente en nuestras pacientes con mutación de ESR1. Eso fue sobre EMERALD, y Giuseppe, sólo quería volver a

los ensayos de CAF para ver las novedades de CAF. Y también, lo que es más importante, ¿qué estamos esperando quizás en el congreso de la ASCO?

Dr. Curigliano: Muchas gracias por esta pregunta, por supuesto.

Empezaré informando de los detalles del estudio DESTINY-Breast04, que como ya sabe, es un ensayo que cambia la práctica clínica. Este fue un ensayo aleatorizado prospectivo en el que se incluyó a pacientes que habían recibido la quimioterapia previa con puntuación de inmunohistoquímica 1+ y 2+ para HER2, y las pacientes fueron aleatorizadas al tratamiento con trastuzumab deruxtecán frente al tratamiento de elección del investigador. El ensayo demostró claramente una mejora de la mediana de la supervivencia sin progresión hasta 10 meses en el primer análisis y hasta 9 meses en el último análisis de la mediana de la supervivencia sin progresión que se presentó durante ESMO 2023.

Los otros datos que estamos esperando son los datos de DESTINY-Breast06. DESTINY-Breast06 es diferente de DESTINY-Breast04; se trata de un ensayo aleatorizado prospectivo que incluyó a pacientes sin quimioterapia previa. Y en el ensayo también hay una cohorte de pacientes con una puntuación inmunohistoquímica de 0 para HER2, en la que 0 está previsto entre 0 y 1+. El criterio de valoración principal del estudio es una supervivencia sin progresión media y el criterio de valoración secundario es la supervivencia global. Esperamos presentar estos datos durante ASCO 2024.

Por último, en San Antonio tenemos algunos datos sobre la combinación de trastuzumab deruxtecán más hormonoterapia, el DESTINY-Breast08. Se han presentado los datos de dos grupos. Uno con anastrozol, con una tasa de respuesta global del 71 % y una mediana de supervivencia sin progresión de 13 meses. En el segundo grupo con fulvestrant en primera línea, no se alcanzó una mediana de la tasa de respuesta global del 40 % y la SSP.

También tenemos los datos de sacituzumab govitecan que mencioné anteriormente. Es un ensayo aleatorizado prospectivo que incluyó tanto a la población con HER2-0 como a la población con baja expresión de HER2 en el que se comparó sacituzumab govitecán que es un conjugado anticuerpo-fármaco frente a la quimioterapia TROP2 frente a la elección del investigador.

El ensayo demostró que sacituzumab govitecán puede mejorar la mediana de la supervivencia sin progresión de 4 meses a 5,5 meses, pero también se produjo una mejora de la mediana de la supervivencia general.

En ESMO 2023 teníamos los datos de un nuevo CAF anti-TROP2 que era datopotamab deruxtecán. Aquí las características de las pacientes son un poco diferentes con respecto al TROPICS-02. Las pacientes recibieron una mediana de tan solo una línea de quimioterapia, por lo que se les pretrata menos. El ajuste es muy similar al Destiny 04.

Datopotamab deruxtecán mejoró la mediana de la supervivencia sin progresión de 4,9 meses a 6,9 meses. Por supuesto, no tenemos datos sobre la supervivencia general. Y la mayoría de los pacientes recibieron el inhibidor de CDK4/6 previo. Por lo tanto, tenemos sacituzumab govitecán, tenemos trastuzumab deruxtecán y estamos esperando los datos, por supuesto, de trastuzumab deruxtecán en Destiny06 sin quimioterapia previa. François, ¿qué pasa con los inhibidores de la cinasa PI3 y la AKT? ¿Hay alguna actualización? ¿Nos puede mostrar los datos? ¿Y qué pacientes podrían beneficiarse de estos fármacos emergentes?

Dr. Clement: Sin duda, esto es algo que hay que tener en cuenta al menos. Anteriormente comentamos el resultado de EMERALD y el uso de elacestrant en pacientes con mutación de ESR1. Pero otra opción también es considerar como una combinación con agentes que actuarían sobre la vía de PI3K-AKT-mTOR.

Y, por tanto, digamos dos fármacos que se utilizan actualmente y que se han utilizado durante años. Uno es everolimus, que podría utilizarse en todos los pacientes independientemente de su perfil mutacional. Y el otro es alpelisib, cuando o donde esté disponible, actualmente no disponible en Francia, lo que ha simplificado nuestra elección de tratamiento en los últimos años.

Creo que, en términos de everolimus, para ser breves, teníamos algunos datos que mostraban que podría ser eficaz después de la resistencia a IA, que era el ensayo BOLERO-2. Pero teníamos muy pocos datos sobre everolimus administrado después de los inhibidores de CDK4/6, especialmente en combinación con fulvestrant. Y si volvemos a las directrices de la ESMO, la combinación de fulvestrant y everolimus, se destaca como una de las opciones de tratamiento, pero tenemos, por ejemplo, muy pocos datos o al menos ningún dato de un ensayo aleatorizado en este contexto.

Así que hemos publicado recientemente cohortes prospectivas que se registraron, pacientes consecutivos y así sucesivamente, y la mediana de la SSP que observamos en pacientes que habían recibido previamente un inhibidor de CDK4/6, y fue palbociclib para la mayoría de nuestros pacientes, fue de una mediana de la SSP de unos siete meses, lo que no es demasiado malo en el contexto de los otros datos que tenemos. Yo diría que es muy aceptable, pero everolimus presenta cierta toxicidad.

Dr. Curigliano: Gracias. Muchas gracias porque sabe perfectamente que hoy tenemos otras opciones. Una es alpelisib, que es un inhibidor alfa selectivo de la cinasa PI3, y el otro es capivasertib, que finalmente está aprobado por la FDA para pacientes con la alteración de AKT o, finalmente, alteraciones de PTEN. En el ensayo SOLAR-1, que fue el primero, pero en pacientes que nunca habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6, la mediana de la supervivencia sin progresión mejoró de 3 a 11 meses.

Pero cuando nos movimos en el entorno de BYLieve, en el que se evaluó, después de un inhibidor de CDK4/6, alpelisib más fulvestrant frente a fulvestrant en monoterapia, mejoró la mediana de la supervivencia sin progresión. Fue un ensayo de un solo grupo, el ensayo BYLieve. Y, a continuación, el estudio CAPitello-291, que es un ensayo aleatorizado prospectivo en el que se compara capivasertib más fulvestrant frente a placebo-fulvestrant en la población ER+, HER2-.

Y la combinación de capivasertib más fulvestrant mejoró la mediana de la supervivencia sin progresión de 3,6 meses a 7,2 meses sin diferencias en la población con alteración de AKT que fue muy similar, 3,1 meses frente a 7,3 meses. En general, capivasertib es ahora una nueva opción de tratamiento.

Y ahora tengo una pregunta para usted, François. Entonces, ¿cuáles son las consideraciones clave para la secuenciación de inhibidores de CDK4/6? Y luego me gustaría saber por su parte, si tiene tanto alpelisib como capivasertib disponibles y reembolsados, ¿cuál será su primera opción para la población de pacientes después de los inhibidores de CDK 4/6?

Dr. Clement: Esa es una buena opción, esa es una muy buena pregunta, así que tal vez empiece con eso.

Entonces, digamos que se trata de una paciente que no tengo mucha confianza en tratar con un agente de hormonoterapia singular, que espero una SSP de primera línea no muy larga, digamos que un año o un año y medio, por ejemplo, por lo que no es una SSP muy convincente y los inhibidores de CDK4/6, por lo que definitivamente buscaría combinar con un fármaco que actúe sobre la vía PI3K-AKT-mTOR. Como mencioné, everolimus, pocos datos y ninguna ganancia en la supervivencia global en el estudio original. Así que alpelisib: solíamos tener acceso a alpelisib inicialmente en Francia y, en términos de toxicidad, era realmente difícil. Por tanto, con base en los datos, no hubo beneficios en supervivencia general. Así que, en el estudio diría que podría atraerme el uso de capivasertib, que aparentemente es menos tóxico. Sigue habiendo un poco de toxicidad, pero parece ser menos tóxico que alpelisib.

Y también hay una fuerte señal en términos de supervivencia global, aunque algunos pacientes pueden haber pasado a recibir otros fármacos. Así que creo que probablemente digamos que es una innovación que estoy buscando y, por supuesto, habrá una curva de entrenamiento con cómo manejar el fármaco, pero creo que algunos pacientes se beneficiarán claramente de este fármaco.

Así que, para volver a otra opción que actualmente se considera muy, diría que es una opción muy estadounidense. No estoy seguro de que realmente la estemos utilizando en las clínicas hasta ahora para la segunda línea, que es un reciclaje de inhibidores de CDK4/6 después de la primera línea con inhibidores de CDK4/6. Por lo tanto, la idea de reutilizar un inhibidor de CDK4/6 probablemente se ha derivado, creo, del prospecto estadounidense para abemaciclib. Debido a que abemaciclib en monoterapia, podría administrarse muy tarde en el curso de la enfermedad, algunos médicos estadounidenses empiezan a recetar palbociclib o el inhibidor de CDK4/6 como primera línea, pero luego reutilizan abemaciclib más adelante. Y, aparentemente, han visto alguna actividad que ha impulsado de nuevo cierto interés por esta estrategia. Pero no se han notificado ensayos de fase II, por lo que es poco. Uno de ellos era MANTENER, un ensayo en fase II. De modo que se trata de ciento y tantos pacientes que notificaron y que muestran beneficios en el mantenimiento con inhibidores de CDK4/6, pero en realidad no fue de mantenimiento, más bien fue un cambio en el inhibidor de CDK4/6. La mayoría de las pacientes recibieron palbociclib en primera línea y ribociclib administrado en segunda línea. Y, aparentemente, añadieron ribociclib a una endocrinoterapia en monoterapia en el contexto de segunda línea, que mostró algunos beneficios. Por lo tanto, podría haber algún beneficio de cambiar de inhibidor de CDK4/6.

Pero también tuvimos dos ensayos con palbociclib. Y estos dos ensayos fueron el PACE y el PALMIRA. Dos ensayos de fase II. Y ambos no mostraron beneficio de continuar con palbociclib después de palbociclib. Creo que hay una señal de actividad que proviene de la comunidad de que funciona de alguna manera, y se ha demostrado inicialmente con abemaciclib. Hay un ensayo con ribociclib administrado después de palbociclib, por lo que hay cierta señal.

Desde luego, probablemente tenemos que cambiar, y en ese contexto, tengo un ensayo muy interesante que se publicará a finales de este año, que es el ensayo EMBER-3. Y será el primer ensayo de fase III que se probará realmente en uno de los grupos de los ensayos, es un

ensayo de tres grupos, y están probando abemaciclib administrado después del inhibidor de CDK4/6. Y esperamos que la mayoría de las pacientes hayan recibido palbociclib o ribociclib en primera línea. Así que será realmente como un ensayo de segunda línea con evaluación de abemaciclib administrado después de inhibidor de CDK4/6. De nuevo, estoy deseando ver los resultados.

Así que eso fue sobre cambiar inhibidores de CDK4/6. Por lo tanto, actualmente diría que no está en mi práctica, pero podría implementarse muy fácilmente si EMBER-3 ofrece algunos resultados. Y así, si pensamos en el reciclaje o en el uso de un fármaco que esté usando con un mismo mecanismo de acción muy similar, Giuseppe, ¿podría decirnos acerca del CAF después de un CAF? ¿Qué opina? ¿Lo está haciendo? Se está centrando en la población con HR+.

Dr. Curigliano: Sí, muchas gracias por esta pregunta. Lo que estoy haciendo en la práctica clínica es secuenciar trastuzumab deruxtecán (TDX) con sacituzumab govitecán finalmente. Pero sabe perfectamente que tenemos un pequeño análisis retrospectivo de la secuencia de CAF. El primero fue un estudio del MD Anderson en el que se incluyó a 469 pacientes en los que estaba muy claro que había una diferencia en la mediana de la SSP y la supervivencia global cuando se secuenciaron TDX o sacituzumab en todas ellas, lo que puede estar relacionado con diferentes características de las pacientes.

Hay otro pequeño estudio de Estados Unidos en el que evaluó la mediana de la SSP después de CAF1 y CAF2 y estaba muy claro que si se administra un CAF1 se obtiene una SSP media que puede estar más cerca de 8 a 9 meses. Luego, se secuencian con un CAF2 con una carga útil similar, pero una diana de neoantígeno diferente y la mediana de la SSP es inferior a cuatro meses.

Finalmente, tenemos el estudio retrospectivo multicéntrico francés y confirmamos que un uso posterior de CAF parece estar asociado a una mediana de supervivencia sin progresión acortada, tanto en el subgrupo con HR+ como en el HR-, independientemente de cualquier orden de administración. Por lo tanto, en mi opinión, lo que tenemos que hacer para el futuro es diseñar estudios clínicos en los que secuenciamos el CAF, teniendo también como criterio de valoración principal una supervivencia sin progresión media. Así que, necesitamos algo similar al ensayo SONIA, pero en el contexto de CAF.

Bien, creo que ahora tenemos que dar conclusiones. Me gustaría invitarle a usted, François, a que resuma sus conclusiones sobre el tratamiento óptimo después de un inhibidor de CDK4/6 y luego destacaré los CAF. François, por favor.

Dr. Clement: Bueno, solo quería reconocer que hay muchos fármacos en desarrollo en el entorno de ER+. Así que eso es realmente nuevo. Creo que hace 5 o 10 años parecía que teníamos muy pocos fármacos en desarrollo. Así que ahora está cambiando, en cada congreso tenemos nuevos datos y es muy fascinante ver también cómo está evolucionando.

Así, la primera línea está muy bien establecida, basada en inhibidores de CDK4/6 para la mayoría de las pacientes, IA administrado a las pacientes sensibles a la hormonoterapia, fulvestrant administrado a la población resistente a la hormonoterapia. Estamos esperando la aprobación de inavolisib en el contexto de la administración de fulvestrant en pacientes con recidiva y CDK4/6 en el contexto adyuvante.

Así que es bastante estable y estamos esperando más ensayos. En segunda línea, es muy difícil. En segunda línea, realmente es la elección. Creo que es realmente heterogéneo entre los médicos y es muy difícil ofrecer una receta sobre cómo elegir entre las muchas opciones de tratamiento, la hormonoterapia en monoterapia, la combinación con inhibidores de la vía PI3K-AKT-mTOR o, como ha mencionado, los CAF, porque los CAF se están desarrollando y pueden terminar como tratamiento directo de segunda línea. Así que no sé lo que piense, pero creo que tendremos más y más temas que debatir en los próximos meses.

Dr. Curigliano: Sí, indudablemente. Personalmente creo que cuando se trata de una enfermedad sensible a los agentes endocrinos, se debe maximizar el uso del tratamiento con inhibidores de CDK4/6 más hormonoterapia o cualquier otro agente biológico más hormonoterapia porque la calidad de vida es mejor. Y porque personalmente, creo que todavía necesitamos manipular la vía del receptor de estrógenos.

Por supuesto, cuando se agota la endocrinoterapia y el tratamiento biológico, mi primera opción será, sin duda, un CAF, también antes de la quimioterapia. Y creo que esperar a los datos del estudio DESTINY-Breast06 puede ayudar realmente a reasignar un CAF como tratamiento de primera línea. Y lo que falta y necesitamos comprender mejor es el mecanismo de resistencia a los CAF que todavía no sabemos si está relacionado con la carga útil o con el objetivo, y más estudios sobre la secuenciación de CAF.

Así que François, gracias por esta excelente conversación y me gustaría dar las gracias a todos los asistentes por participar en esta actividad. A continuación, por favor respondan a las preguntas que siguen y completen la evaluación.

La transcripción original en inglés no se ha editado.

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Educación Médica Continuada (CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/1000713

Para preguntas relacionadas con el contenido de la presente actividad, comuníquese con el proveedor de esta actividad educativa a CME@webmd.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

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

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de WebMD Global, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional sanitario calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2024 WebMD Global, LLC