

### Enfoques de tratamiento individualizado para el cáncer de mama (CM)<sup>1,2,3,4</sup>



En 2020 se notificaron 2,3 millones de nuevos casos de BC y se registraron 685.000 muertes en todo el mundo



El tratamiento individualizado del CM se refiere al uso de terapias contra el cáncer para un subgrupo de pacientes cuyo cáncer presenta características moleculares o celulares específicas.



Los perfiles moleculares y las pruebas genómicas se utilizan ampliamente para orientar los tratamientos personalizados



Los enfoques de tratamiento personalizados pueden estratificar el riesgo de recaída del cáncer de colon en función de factores clínicos y biológicos y ayudar a elegir la terapia anticancerosa adecuada.

### Perfiles moleculares<sup>1,5,6</sup>



Los perfiles moleculares se basan en una evaluación del contenido genómico o las proteínas de un tejido canceroso.



Basándose en los perfiles moleculares, se utilizan herramientas de bioinformática para evaluar las correlaciones entre las alteraciones de genes y proteínas como guía para tomar decisiones sobre el tratamiento.

#### Técnicas para perfiles moleculares



- Inmunohistoquímica (IHC)
- Hibridización *in situ* (ISH)
  - ISH cromogénica (CISH)
  - ISH fluorescente (FISH)
- Secuenciación de Sanger
- Reacción en cadena de la polimerasa
- Pirosecuenciación
- Secuenciación de nueva generación
- Análisis de fragmentos



#### Biomarcadores de IHC importantes

- Receptor de estrógeno (ER)
- Receptor de progesterona
- Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- Marcadores de proliferación como Ki-67

#### El CM se puede clasificar en cuatro subtipos moleculares principales y sus subgrupos de IHC.



- Luminal A (ER positivo [ER+] y/o RP positivo [RP+], HER2 negativo [HER2-])
- Luminal B (ER+ y/o RP+, HER2 positivo [HER2+])
- Triple negativo o basal-like (ER-, PR-, HER2-)
- HER2 enriquecido (ER-, PR-, y HER2+)



El uso de biomarcadores, incluidos los subtipos de cáncer de mama, puede ser de ayuda para determinar el pronóstico y tomar las decisiones pertinentes en cuanto al tratamiento.

### Ensayos genéticos<sup>7</sup>



- Los ensayos genéticos hacen referencia al análisis de diversos genes a la vez para generar resultados clínicos que proporcionen información de pronóstico (recurrencia y supervivencia) o predictiva (respuesta a tratamientos).
- Los ensayos multigenéticos como Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint y Prosigna se utilizan ampliamente en la evaluación del pronóstico del CM HER2+ y HER2-.
- Estos ensayos pueden identificar un grupo con un riesgo de bajo a intermedio que podría no verse beneficiado de una quimioterapia adyuvante.
- Solo las pruebas Oncotype y MammaPrint tienen un nivel de evidencia 1A.



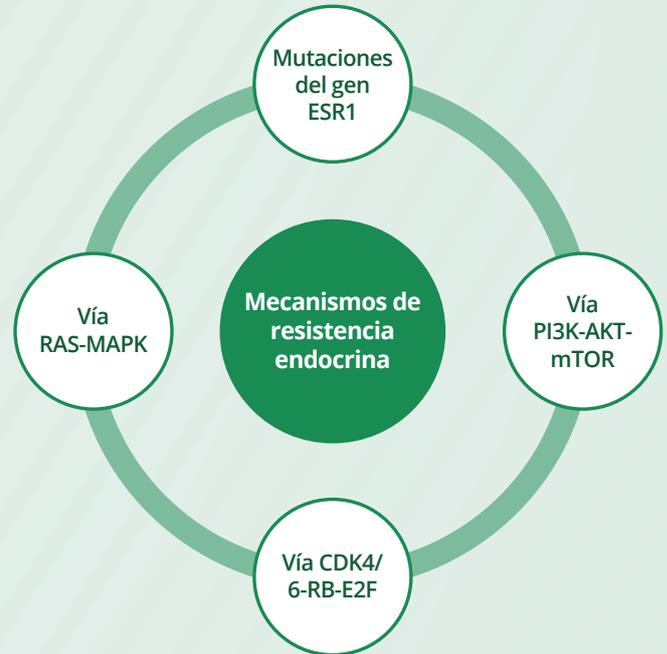
La resistencia endocrina es un reto importante en el tratamiento de pacientes con CB ER+.



Aproximadamente del 20 al 40 % de los tumores remitidos a terapia endocrina en el área adyuvante desarrollan posteriormente resistencia endocrina y prácticamente todos los tumores ER+ desarrollan resistencia endocrina en el área de la metástasis.

### Mecanismos de resistencia endocrina

- La expresión del ER en los tumores de CM puede perderse o alterarse, lo que deriva en la aparición de la resistencia.
- Las mutaciones del gen ESR1 pueden causar resistencia adquirida a la terapia endocrina.
- Entre las vías de señalización implicadas en el desarrollo de resistencia a la terapia endocrina, se incluyen las siguientes:
  - Vía de la fosfoinositido 3 quinasa (PI3K)/AKT/destino de la rapamicina en mamíferos (o mecánica) (mTOR)
  - Vía de RAS/proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK)
  - Quinasa dependiente de ciclina (CDK)
  - Proteína del retinoblastoma (pRB)
  - Factor de transcripción de región temprana 2 (E2F)



La sobreexpresión o la amplificación del HER2 también es un biomarcador de la resistencia endocrina.



### Entre las opciones de tratamientos para superar los mecanismos de resistencia, se incluyen:

- Moduladores selectivos del ER
- Degradadores selectivos de ER
- Antagonistas covalentes selectivos del ER
- Antagonistas completos del ER
- Quimera dirigida a la proteólisis
- Estrategias combinadas, como terapia endocrina + inhibidores CDK4/6 e inhibidores ER + PIK3CA.

## Factores del paciente que influyen en las decisiones sobre el tratamiento del CM<sup>11,12</sup>



### Características del paciente que pueden afectar a la toma de decisiones sobre el tratamiento

- Edad biológica
- Comorbilidades
- Estado menopáusico
- Sexo
- Estado de rendimiento
- COVID-19 y otras enfermedades infecciosas

**Las características patológicas, clínicas y moleculares del CM se deben tener en cuenta para diseñar la estrategia de tratamiento para cada paciente.**



La resistencia a las terapias convencionales supone un gran desafío en el CM.



Abordar el ciclo celular para inhibir el crecimiento descontrolado de las células cancerígenas es una estrategia viable y prometedora para el tratamiento del CM.



La CDK4 y la CDK6 son enzimas clave que regulan la división celular.



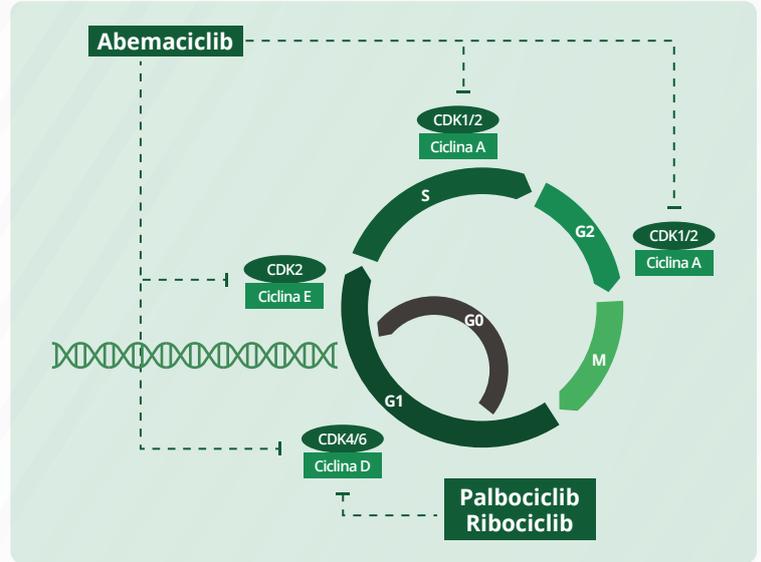
Actualmente, están aprobados tres inhibidores de CDK4/6 para el tratamiento de CM avanzado HR+.

- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib

## Mecanismo de actuación de los inhibidores de CDK4/6

La CDK4 y la CDK6 se unen a las ciclinas de tipo D para formar complejos ciclina-CDK, que regulan el ciclo celular.

Los inhibidores de CDK4/6 limitan la actividad de la quinasa del complejo ciclina-CDK y detienen la progresión del ciclo celular en la fase G1.



## Farmacocinética y farmacodinámica

	Media vida	Detención del ciclo celular	Sitio primario del metabolismo	Objetivos	Posología
<b>Palbociclib</b>	29 (+/-5) horas	Fase G1	Hígado	CDK4 y CDK6	125 mg; una vez al día durante 21 días seguidos de 7 días de descanso
<b>Ribociclib</b>	32 horas	Fase G1	Hígado	CDK4 y CDK6	600 mg; una vez al día durante 21 días seguidos de 7 días de descanso
<b>Abemaciclib</b>	18,3 horas	Fases G1 y G2	Hígado	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK14 y CDK16-18	150 mg; dos veces al día de forma continuada

## Posicionamiento de los inhibidores de CDK4/6 en el paradigma del tratamiento del CM<sup>14,19,20</sup>



El CM HR+/HER2- presenta una alta sensibilidad a la inhibición de CDK4/6.

Se recomiendan los inhibidores de CDK4/6 en combinación con un inhibidor de aromatasa (AI) o fulvestrant como tratamiento de primera línea para la mayoría de pacientes con CM avanzado HR+/HER2-.

También es posible proporcionar una terapia endocrina combinada con un inhibidor de CDK4/6 como terapia de segunda línea para pacientes con CM avanzado HR+/HER2-.

Se ha demostrado que el uso de inhibidores de CDK4/6 mejora de manera significativa la supervivencia de los pacientes con CM avanzado HR+/HER2- y que mejora la supervivencia sin enfermedad invasiva de los pacientes con MC precoz HR+/HER2-.

## Ensayos clínicos de los inhibidores de CDK4/6 para CM en estadio precoz (CMP)<sup>21,22</sup>



**Ensayo PALLAS**  
Ensayo clínico abierto  
y aleatorizado de fase III

- **Participantes del estudio:** pacientes con CMP en estadio II-III (N = 5761)
- **Tratamiento:** palbociclib de 125 mg a diario; toma durante tres semanas y una semana de descanso durante dos años
- **Criterio principal de valoración:** supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS)
  - Grupo de CDK4/6: 84,2 % ◦ Control: 84,5 % [HR = 0,75; p = 0,003; seguimiento medio = 19 meses]



**Ensayo monarchE**  
Ensayo clínico abierto  
y aleatorizado de fase III

- **Participantes del estudio:** pacientes con CMP, HR+ y HER2- de alto riesgo (N = 5637)
- **Tratamiento:** abemaciclib de 150 mg dos veces al día durante dos años
- **Criterio principal de valoración:** iDFS
  - Grupo de CDK4/6: 92,3 % ◦ Control: 89,3 % [HR = 0,75; p = 0,003; seguimiento medio = 19 meses]



**Ensayo NATALEE**  
Ensayo clínico abierto  
y aleatorizado de fase III

- **Participantes del estudio:** pacientes con CMP en estadio II-III (N = estimación de 4000)
- **Tratamiento:** antiinflamatorios no esteroideos (NSAI) más ribociclib a 400 mg diarios, 3 semanas sí/1 semana no durante 3 años.
- **Criterio principal de valoración:** iDFS
  - Ribociclib más NSAI: 90,4 % ◦ Solo NSAI: 87,1 % [HR = 0,75; p = 0,003; seguimiento medio = 27,7 meses]



**Ensayo PENELOPE-B**  
Ensayo clínico  
controlado con placebo  
y aleatorizado de fase III

- **Participantes del estudio:** pacientes con alto riesgo después de quimioterapia neoadyuvante (N = 1250)
- **Tratamiento:** palbociclib de 125 mg a diario; toma durante tres semanas y una semana de descanso durante un años
- **Criterio principal de valoración:** iDFS
  - Grupo de CDK4/6: 81,2 % ◦ Control: 77,7 % [HR = 0,93; p = 0,525; seguimiento medio = 42,8 meses]

\*HR: índice de riesgo

## Ensayos clínicos de inhibidores de CDK4/6 para CM metastásico (CMM)<sup>13</sup>

Ensayo	MONARCH-2	MONARCH-3	PALOMA-2	MONALEESA-2
Fase	III	III	III	III
N	669	493	666	668
Tratamientos	Fulvestrant y abemaciclib frente a placebo	NSAI y abemaciclib frente a placebo	Letrozole y palbociclib frente a placebo	Letrozole y ribociclib frente a placebo
Criterio principal de valoración	PFS de 16,4 frente a 9,3 meses (HR = 0,553; 95 % CI: 0,449-0,681)	PFS 28,18 frente a 14,76 meses (HR = 0,540, 95 % CI: 0,418-0,698)	PFS 24,8 frente a 14,5 meses (HR = 0,58, 95 % CI: 0,46-0,72)	PFS de 25,3 frente a 16,0 meses (HR = 0,568, 95 % CI: 0,457-0,704)

PFS: supervivencia libre de progresión

### Autorización para uso clínico<sup>13,14,23</sup>

- ✓ La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha aprobado el palbociclib, el abemaciclib y el ribociclib para el CM avanzado HR +/HER2-.
- ✓ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado el palbociclib, el ribociclib y el abemaciclib para el tratamiento del CMM- HER2 y HR+.
- ✓ Tanto la FDA como la EMA han aprobado ya el ribociclib y el abemaciclib para el CMP.

### Eficacia y seguridad en toda la clase de inhibidores CDK4/6<sup>24</sup>



Un metaanálisis en red reciente en el que se comparó la eficacia y la seguridad de distintas combinaciones de inhibidores CDK4/6 reveló que el abemaciclib más fulvestrant o el ribociclib más AI resultaban prometedores para el tratamiento del CMM HR+/HER2- con unos niveles superiores de

### Mensajes clave

- ✓ Los factores clínicos, patológicos y biológicos, incluidos los biomarcadores correspondientes, son vitales para optimizar los tratamientos del CM con terapias anticáncer dirigidas.
- ✓ Se recomienda una combinación de inhibidores de CDK4/6 y terapia endocrina como terapia de primera línea para pacientes con CMM HR+/HER2-.

#### Referencias:

- Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, H, Bergh J, Burstein H, J, ... & Harbeck N. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 35(2), 159-182.
- Ultimescu F, Hudita A, Popa D, E, Olinca M, Muresan H, A, Ceausu M, ... & Galateanu B. (2024). Impact of molecular profiling on therapy management in breast cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 13(17), 4995.
- Denduluri N, Somerville M, R, Chavez-MacGregor M, Comander A, H, Dayao Z, Eisen A, ... & Giordano S, H. (2021). Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 39(6), 685-693.
- Telli M, L, Gradishar W, J, & Ward H, J. (2019). NCCN guidelines updates: breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 17(5.5), 552-555.
- El-Deiry W, S, Goldberg R, M, Lenz H, J, Shields A, F, Gibney G, T, Tan, A, R, ... & Marshall, J, L. (2019). The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(4), 305-343.
- Malone E, R, Oliva M, Sabatini P, J, Stockley T, L, & Siu, L, L. (2020). Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Medicine*, 12, 1-19.
- Sun L, Wu, A, Bean, G, R, Hagemann, I, S, & Lin, C, Y. (2021). Molecular testing in breast cancer: Current status and future directions. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 23(11), 1422-1432.
- Alfzal, M, Z, & Vahdat, L, T. (2024). Evolving management of breast cancer in the era of predictive biomarkers and precision medicine. *Journal of Personalized Medicine*, 14(7), 719.
- Hartkopf, A, D, Grischke, E, M, & Brucker, S, Y. (2020). Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment. *Breast Care*, 15(4), 347-354.
- Miller, T, W. (2013, January). Endocrine resistance: what do we know? In *American Society of Clinical Oncology Educational Book: American Society of Clinical Oncology*. Annual Meeting.
- Salek, M, Silverstein, A, Tilly, A, Gassant, P, Y, Gunasekera, S, Hordofa, D, F, ... & Kaye, E, C. (2023). Factors influencing treatment decision making for cancer patients in low and middle income countries: a scoping review. *Cancer Medicine*, 12(17), 18133-18152.
- Sio, T, T, Chang, K, Jayakrishnan, R, Wu, D, Politi, M, Malacarne, D, ... & Chung, M. (2014). Patient age is related to decision-making, treatment selection, and perceived quality of life in breast cancer survivors. *World Journal of Surgical Oncology*, 12, 1-8.
- Wang, X, Zhao, S, Xin, Q, Zhang, Y, Wang, K, & Li, M. (2024). Recent progress of CDK4/6 inhibitors' current practice in breast cancer. *Cancer Gene Therapy*, 31(9), 1283-1291.
- Shanabag, A, Armand, J, Son, E, & Yang, H, W. (2025). Targeting CDK4/6 in breast cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 1-11.
- George, M, A, Qureshi, S, Ormene, C, Toppmeyer, D, L, & Ganesan, S. (2021). Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 693104.
- Cardoso, F, Paluch-Shimon, S, Schumacher-Wulf, E, Matos, L, Gelmon, K, Aapro, M, S, ... & Winer, E, P. (2024). 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast*, 76, 103756.
- Gennari, A, André, F, Barrios, C, H, Cortes, J, de Azambuja, E, DeMichele, A, ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475-1495.
- Henry, N, L, Somerville, M, R, Dayao, Z, Elias, A, Kalinsky, K, McShane, L, M, ... & DeMichele, A. (2022). Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 40(27), 3205-3221.
- Shah, M, Nunes, M, R, & Stearns, V. (2018). CDK4/6 inhibitors: game changers in the management of hormone receptor-positive advanced breast cancer? *Oncology (Williston Park, NY)*, 32(5), 216.
- Gnant, M, Balic, M, Singer, C, F, Rinnerthaler, G, Pfeiler, G, Suppan, C, ... & Bartsch, R. (2024). Evolving treatment paradigms after CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer: position paper on optimized sequencing. *Memo-Magazine of European Medical Oncology*, 1-15.
- Abdel-Razeq, H, & Sharaf, B. (2023). Expanding the clinical use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer from metastatic setting to adjuvant setting. *Drug Design, Development and Therapy*, 727-735.
- Slamon, D, Lipatov, O, Nowecki, Z, McAndrew, N, Kukiela-Budny, B, Stroyakovskiy, D, ... & Hortobagyi, G. (2024). Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(12), 1080-1091.
- Luyendijk, M, Blommestein, H, Uyl-de Groot, C, Siesling, S, & Jager, A. (2023). Regulatory approval, reimbursement, and clinical use of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer in the Netherlands. *JAMA Network Open*, 6(2), e2256170-e2256170.
- Liu, Y, Wu, J, Ji, Z, Chen, L, Zou, J, Zheng, J, ... & Li, Z. (2023). Comparative efficacy and safety of different combinations of three CDK4/6 inhibitors with endocrine therapies in HR+/HER2- metastatic or advanced breast cancer patients: a network meta-analysis. *BMC Cancer*, 23(1), 816.

