

Episodio 1: Inmunoterapia para TNBC en el contexto perioperatorio: evidencia clínica y consideraciones

Dr. Schmid:

Hola. Le doy la bienvenida a CME on ReachMD. Soy el doctor Peter Schmid, y hoy voy a hablar sobre la función de la inmunoterapia en el contexto perioperatorio para el cáncer de mama triple negativo (TNBC).

Existe un antiguo debate sobre si todos los pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana requieren terapia sistémica antes o después de la cirugía. Sabemos con seguridad que los pacientes, al menos con una enfermedad en estadio T1C con compromiso nodal o un estadio superior, deben ser considerados para quimioterapia, ya sea antes o después de la cirugía. Sin embargo, en pacientes con tumores más pequeños, como T1A, T1B o N0, la decisión no está tan clara. Para aquellos con factores de alto riesgo, personalmente, consideraría la quimioterapia en este contexto.

Cuando consideramos la quimioterapia para pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana, debemos decidir si administrarla antes o después de la cirugía como quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante, o como quimioterapia adyuvante. Las directrices son claras: los pacientes con enfermedad T2 o superior o N+ deben ser considerados para quimioterapia neoadyuvante, ya que tiene varias ventajas. Incluso en pacientes con T1C y compromiso nodal, la quimioterapia preoperatoria se usa cada vez más, pues permite personalizar mejor las estrategias de tratamiento.

La quimioterapia neoadyuvante no solo permite un retroceso en el estadiaje, lo que facilita una cirugía menos invasiva en la mama, sino también, en mi opinión, en la axila; además, nos permite clasificar a los pacientes en uno de dos grupos. Hay un grupo de pacientes con una respuesta óptima a la quimioterapia preoperatoria, también conocida como «respuesta patológica completa», es decir, la desaparición

de todo el cáncer invasivo en la mama y en la axila. Y aquellos pacientes, generalmente, suelen tener un pronóstico excelente con bajo riesgo de recurrencia.

También hay un grupo de pacientes que presentan una enfermedad residual al momento de la cirugía; y esos pacientes, desafortunadamente, aún tienen un riesgo mayor de recurrencia. Esto nos ha enseñado que podemos adaptar las estrategias de tratamiento postoperatorio según la respuesta a la quimioterapia preoperatoria. En pacientes sin enfermedad residual, podríamos reducir las opciones de tratamiento en el futuro. En cambio, para aquellos con enfermedad residual, consideraríamos más terapia sistémica, como la capecitabina, una quimioterapia en tabletas, o, para pacientes con mutaciones germinales de BRCA, un inhibidor de PARP.

¿Cuál es la mejor opción para el régimen de quimioterapia? Esto puede cambiar con el tiempo. Ha habido un debate sobre el uso rutinario de quimioterapia basada en platino. Estudios previos mostraron beneficios evidentes en las tasas de respuesta patológica completa, pero no tanto en la supervivencia libre de eventos.

Sin embargo, recientemente, un ensayo de fase 3 de gran escala demostró una mejora sustancial en la supervivencia libre de eventos con la adición del platino. Este régimen basado en platino también es el estándar en combinación con la inmunoterapia. Por lo tanto, creo que la mayoría de pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana deberían considerarse para tratamiento con platino.

Ahora pasemos a la inmunoterapia, que se ha convertido en el estándar de atención para pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio 2 o 3, lo cual está claramente reflejado en todas las directrices vigentes. Esto se basa en los resultados recientes del ensayo KEYNOTE-522, un ensayo de fase 3 que incluyó a 1174 pacientes aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir quimioterapia y pembrolizumab durante 6 meses o quimioterapia con placebo durante el mismo

periodo. A continuación, los pacientes se sometieron a cirugía y continuaron con inmunoterapia o placebo durante otros 6 meses.

El régimen de quimioterapia elegido en este ensayo consistió en 12 semanas de paclitaxel/carboplatino, seguidas de 12 semanas de AC y EC, lo que constituyó un régimen de quimioterapia intensivo. Los pacientes continuaron con la inmunoterapia durante un total de 1 año.

El ensayo tuvo dos objetivos principales: uno a corto plazo con una respuesta patológica completa, donde se demostró una mejora significativa en las tasas de respuesta patológica completa, alcanzando casi el 65 %; y otro a largo plazo junto con una supervivencia libre de eventos, lo que reflejó una reducción de las recurrencias que demostró, con un seguimiento de más de 6 años, una reducción del 35 % en el riesgo de recurrencias. Pero recientemente ha ocurrido algo más importante, y es que se ha demostrado un beneficio sustancial y significativo en la supervivencia general, lo que demuestra que la adición de inmunoterapia a la quimioterapia preoperatoria reduce el riesgo de muerte en un 34 %.

Es interesante mencionar que el beneficio de la inmunoterapia se observó en todos los subgrupos clínicos relevantes, ya sea en la enfermedad en estadio II o III, con compromiso nodal positivo o negativo. Incluso en los tumores más pequeños, como T2 y sin compromiso nodal, se observó un beneficio sustancial con una diferencia absoluta en las tasas de supervivencia libre de eventos de aproximadamente un 10 %. También aprendimos que PD-L1 no es un biomarcador importante en el contexto de la enfermedad temprana. Los pacientes parecen beneficiarse de manera similar con la adición de inmunoterapia, independientemente de si son PD-L1 positivos o negativos.

En resumen, las directrices actuales sugieren de manera muy clara que los pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio II o III deberían ser considerados para quimioterapia preoperatoria neoadyuvante en combinación con el inhibidor de puntos de control inmunitario pembrolizumab, seguida de cirugía y,

luego, se debería continuar con pembrolizumab durante otros 6 meses o, posiblemente, con la adición de capecitabina u olaparib en caso de enfermedad residual.

Muchas gracias por su atención. Espero que este debate le resulte útil para la práctica.

Episodio 2: Tratamientos adyuvantes en cáncer de mama incipiente con HR positivo/HER2 negativo: la función de los inhibidores de CDK4/6 y PARP

Dra. Mayer:

Hola. Soy Erica Mayer, del Dana-Farber Cancer Institute en Boston. Le doy la bienvenida a CME on ReachMD. Hoy voy a revisar las directrices actuales para la terapia adyuvante en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Vamos allá.

A pesar de todos los avances que hemos tenido en la terapia sistémica durante décadas, persiste un riesgo constante de recurrencia de la enfermedad en pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, particularmente en aquellos con enfermedad de mayor riesgo, determinada por ganglios linfáticos positivos u otras características biológicas. Afortunadamente, hemos tenido mejoras considerables en las terapias durante los últimos años, que incluyen la introducción de inhibidores de CDK4/6, así como inhibidores de PARP en el contexto adyuvante, lo que ha mejorado los resultados para los pacientes. Ambos tipos de estrategias están incluidos en NCCN Guidelines tanto para pacientes premenopáusicos como postmenopáusicos.

Primero, hablemos de los inhibidores de CDK4/6. Se han realizado múltiples estudios con cuatro ensayos aleatorizados de gran escala, que investigan los inhibidores de CDK4/6, dos de los cuales, enfocados en abemaciclib y ribociclib, han mostrado resultados positivos. Comencemos con abemaciclib. Abemaciclib fue

estudiado en el ensayo fase 3 monarchE, en el que pacientes con enfermedad de alto riesgo con compromiso nodal, definidos como "aquellos con cuatro o más ganglios linfáticos axilares afectados, o entre uno y tres ganglios afectados junto con una característica adicional de alto riesgo (como grado 3, tamaño del tumor de 5 cm o más, o Ki-67 elevado)", fueron asignados al azar para recibir terapia endocrina adyuvante sola o en combinación con abemaciclib durante dos años. Los resultados de este estudio, junto con un seguimiento de 5 años, demuestran una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes que recibieron abemaciclib.

Lo interesante es que el beneficio ha crecido año tras año. En el corte de datos más reciente, se alcanzó un 7,8 % de beneficio, con una razón de riesgos significativa. Estos datos llevaron a que la FDA aprobara abemaciclib en un contexto adyuvante para pacientes con compromiso nodal de alto riesgo, inicialmente en 2021 y actualizada en 2023, lo que se convirtió en un estándar de cuidado para nosotros.

Recientemente, se han presentado datos del estudio NATALEE, que ha evaluado a ribociclib en un contexto adyuvante. Existen diferencias importantes entre estos estudios. Primero, se usó ribociclib en lugar de abemaciclib. Ribociclib se administró durante 3 años, en contraste con los 2 de abemaciclib. Además, la dosis de ribociclib fue menor que la usada en el contexto metastásico.

En ese contexto, se administró 600 mg al día. En el estudio NATALEE, fue inferior: 400 mg al día para tratar de reducir los efectos secundarios. El estudio también incluyó pacientes con compromiso nodal de alto riesgo, además de pacientes sin compromiso nodal de alto riesgo. Esto abarcó a pacientes sin compromiso nodal con grado 3 o grado 2 y una característica adicional de alto riesgo, como una puntuación genómica elevada, por ejemplo, Oncotype, o un Ki-67 elevado.

Es importante destacar que los criterios de elegibilidad del estudio NATALEE incluyeron un grupo más amplio de pacientes en comparación con los del estudio monarchE. Básicamente, a excepción de los pacientes en estadio 1 y aquellos con

T2 N0 de bajo riesgo, casi todos los demás pudieron haber sido elegibles para el NATALEE. Los resultados de este estudio ya se han presentado y han demostrado, de manera similar, una mejora en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS, por sus siglas en inglés), no solo mientras los pacientes tomaban el medicamento, sino también durante el seguimiento posterior, cuando todos los pacientes ya habían completado el tratamiento. Este beneficio, en términos de la IDFS, ha ido en aumento y es estadísticamente significativo. Además, se observa en pacientes en estadios II y III, así como en pacientes sin compromiso nodal. Esto ha conducido, más recientemente, en septiembre de 2024, a que la FDA aprobara ribociclib en el contexto adyuvante.

Estos fármacos tienen diferentes perfiles de efectos secundarios. Abemaciclib es más propenso a causar diarrea, fatiga y algunas citopenias, mientras que ribociclib está asociado con la neutropenia, las alteraciones en las pruebas de función hepática (LFT, por sus siglas en inglés) y la necesidad de monitorear la prolongación del intervalo QT. Es importante destacar que las toxicidades asociadas con ribociclib mejoraron con el uso de una dosis más baja, aunque las alteraciones en las LFT siguen siendo un problema: aproximadamente un 10 % de los pacientes presentan anomalías hepáticas de grado 3.

Continuemos. Para los pacientes con mutaciones en los genes BRCA1/2, también está disponible la opción de usar olaparib, aprobado no solo en el contexto metastásico, sino también en etapas tempranas para pacientes con mutaciones BRCA1/2.

Los resultados del estudio OLYMPIA han demostrado un beneficio sostenido, no solo en lo que respecta a la supervivencia libre de enfermedad invasiva, sino también en la supervivencia general. Es desafiante y difícil que los medicamentos muestren beneficios en la supervivencia general en un contexto adyuvante, por lo que este resultado es realmente notable.

En conclusión, los inhibidores de CDK4/6 en el contexto adyuvante están disponibles para pacientes con cáncer de mama de alto riesgo, con receptor hormonal positivo y HER2-negativo. Abemaciclib se administra a pacientes con compromiso nodal de alto riesgo. En cambio, ribociclib se administra tanto para pacientes con compromiso nodal de alto riesgo como para pacientes sin compromiso nodal de alto riesgo.

Los datos sobre abemaciclib están más consolidados en comparación con los de ribociclib, aunque los datos de ribociclib están mejorando con el tiempo. El perfil de efectos secundarios entre estos dos medicamentos es diferente; y esto requiere una conversación entre médicos y pacientes para determinar cuál es el mejor agente en cada caso. Además, para nuestros pacientes con mutaciones en los genes BRCA1/2, también tenemos disponible olaparib en el contexto adyuvante si cuentan con una enfermedad de alto riesgo.

Muchas gracias por su atención. Espero que este debate le resulte útil para la práctica.

Episodio 3: Implicaciones clínicas de las directrices actuales sobre inmunoterapia de primera línea y los inhibidores de PARP para el TNBC

Dr. Schmid:

Esto es CME on ReachMD. Soy el doctor Peter Schmid. En esta breve conferencia de hoy, hablaré sobre el uso de la inmunoterapia y los inhibidores de PARP como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama triple negativo, según las directrices actuales.

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo difícil de tratar. Es una enfermedad muy heterogénea. De hecho, podríamos preguntarnos si realmente existe un solo tipo de cáncer de mama triple negativo. Existen muchos estudios y clasificaciones que nos muestran que hay diferentes subtipos de cáncer de mama triple negativo

basados en distintos comportamientos biológicos. Desde un punto de vista clínico, intentamos reducir esto a una sola estrategia clínica. Las decisiones clínicas, claro, también dependen de la presentación de los pacientes con cáncer de mama metastásico, lo que incluye los tratamientos previos, que están cambiando considerablemente con la adopción de quimioterapias más intensivas, pero también con la adopción de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo en etapas tempranas.

La quimioterapia sigue siendo la base del tratamiento para el cáncer de mama triple negativo metastásico, pero, en los últimos años, nuevos agentes han cobrado importancia, que incluyen la inmunoterapia, la cual analizamos hoy, los inhibidores de PARP y los conjugados anticuerpo-fármaco, que actualmente se están convirtiendo en el estándar de atención en contextos de segunda y tercera línea.

En un tratamiento primario para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico, actualmente utilizamos dos biomarcadores cruciales para guiar nuestras decisiones terapéuticas. Uno es el PD-L1, utilizado para seleccionar pacientes para inmunoterapia. El otro es la prueba genética para identificar mutaciones germinales en BRCA1 o BRCA2, que podrían indicar un posible beneficio para los pacientes del tratamiento con inhibidores de PARP.

En pacientes PD-L1 positivos, que se define como un puntaje CPS de 10 o más utilizando el ensayo 22C3, las directrices actuales recomiendan claramente quimioterapia de primera línea con un taxano o gemcitabina/carboplatino en combinación con el inhibidor de punto de control inmunitario pembrolizumab. Esto se basa en los resultados del ensayo KEYNOTE-355, un ensayo de fase 3 aleatorizado que evaluó la mejora de los resultados en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico de primera línea mediante la adición de pembrolizumab a la quimioterapia estándar. Demostró una mejora significativa y relevante en la supervivencia libre de progresión, con un índice de riesgo de 0,65, lo que mejoró la mediana de supervivencia libre de progresión de aproximadamente

5,6 meses con quimioterapia sola a alrededor de 9,7 meses con quimioterapia más inmunoterapia, es decir, un diferencia de 4 meses.

El beneficio se presentó casi exclusivamente en pacientes con CPS 10, es decir, alta expresión de PD-L1, mientras que los pacientes con tumores con un puntaje bajo de PD-L1 o negativos no obtuvieron beneficios. Además, la mejora en la supervivencia libre de progresión se tradujo en una mejora significativa en la supervivencia general, con un índice de riesgo de 0,73 y un beneficio de supervivencia de casi 9 meses. Esa fue una de las primeras veces que logramos mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico. Por lo tanto, el tratamiento con quimioterapia, ya sea con platino o paclitaxel, se ha convertido en el estándar de atención para pacientes con tumores PD-L1 positivos, junto con pembrolizumab.

En pacientes con tumores PD-L1 negativos, debemos determinar si portan una mutación germinal en BRCA. Si tienen una mutación germinal en BRCA, podrían considerarse para tratamiento de primera línea con un inhibidor de PARP. Los dos inhibidores de PARP actualmente recomendados por las directrices, olaparib y talazoparib, mostraron resultados muy similares en dos ensayos de fase 3. Estos ensayos de fase 3 incluyeron pacientes con mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2, tanto con una enfermedad metastásica triple negativa o con receptores de estrógeno positivos en un contexto de primera, segunda y tercera línea.

De manera convincente, mostraron resultados similares con una mejora en la supervivencia libre de progresión con índices de riesgo de 0,54-0,58. Algo impresionante con los inhibidores de PARP son las altas tasas de respuesta, que, en un contexto de primera línea, están en el rango del 60 %. Estos tratamientos se asocian con una supervivencia libre de progresión mediana de aproximadamente 7 a 9 meses.

Estos estudios no han demostrado un beneficio en la supervivencia general aunque, en la cohorte de pacientes tratados con inhibidores de PARP en un contexto de

primera línea, podría haber una señal de beneficio en la supervivencia. En pacientes que no tienen tumores PD-L1 positivos ni portan mutaciones germinales en BRCA1 o BRCA2, la quimioterapia sigue siendo el estándar de atención, según las directrices. Por lo general consideraríamos el uso de taxanos o carboplatino, pero, según el tratamiento previo y el intervalo libre de enfermedad y tratamiento, a veces, tenemos que optar por otros regímenes de quimioterapia, como capecitabina o eribulina, y posiblemente, en el futuro, conjugados anticuerpo-fármaco con ensayos aleatorizados de primera línea que están actualmente en curso.

Lamentablemente, se nos ha acabado el tiempo. Muchas gracias por ver este video.

Episodio 4: La función de la terapia dirigida a HER2 en el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama metastásico HER2 positivo

Dr. Schmid:

Hola. Soy el doctor Peter Schmid, y esto es CME on ReachMD. En este episodio, vamos a analizar el tratamiento de segunda línea para el cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

El cáncer de mama metastásico HER2 positivo es muy interesante. Durante muchos años, pensamos que habíamos alcanzado un límite y que sería muy difícil mejorar los resultados en pacientes con este tipo de cáncer. Teníamos un estándar de atención muy claro en el tratamiento de primera línea, que sigue siendo el estándar actual, y este consiste en quimioterapia basada en taxanos en combinación con un doble bloqueo HER2 con trastuzumab/pertuzumab. Esto llevó a una supervivencia libre de progresión de aproximadamente 18 meses. Es útil recordar este número cuando hablemos de otros datos de nuevos agentes.

Como decía, en el pasado, los pacientes en tratamiento de segunda línea recibían terapia con un conjugado anticuerpo-fármaco llamado T-DM1, según un ensayo aleatorizado que mostró una supervivencia libre de progresión de alrededor de 7 a

9 meses. Ahora, este tratamiento ha sido reemplazado por un nuevo conjugado anticuerpo-fármaco llamado trastuzumab deruxtecan. Este es una forma novedosa de conjugado anticuerpo-fármaco, uno de tercera generación. Estos conjugados anticuerpo-fármaco de tercera generación tienen una activación de espectador bastante notable y, por lo tanto, una actividad sustancialmente mayor en comparación con algunos de los compuestos observados con los conjugados anticuerpo-fármaco de segunda generación.

El T-DXd se ha analizado en dos ensayos de fase 3 en pacientes con enfermedad HER2 positiva. El ensayo DB-02 fue un ensayo en pacientes que ya habían recibido otro conjugado anticuerpo-fármaco, el T-DM1. En este ensayo, aproximadamente el 47 % de los pacientes recibieron T-DXd como terapia de segunda línea. La mayoría del resto de pacientes lo recibieron como terapia de tercera línea o posteriores, y se comparó con el tratamiento elegido por los médicos, como la quimioterapia estándar combinada con agentes dirigidos a HER2.

El índice de riesgo en términos de supervivencia libre de progresión fue de 0,35 a favor del trastuzumab deruxtecan, con una supervivencia libre de progresión de 70,8 meses frente a 6,9 meses para el tratamiento elegido por el médico. Esto representa una mejora drástica en la supervivencia libre de progresión.

El segundo ensayo en este contexto, DB-03, fue un estudio aleatorizado donde se compararon directamente los 2 conjugados anticuerpo-fármaco, trastuzumab deruxtecan y T-DM1. Nuevamente, fue un ensayo realizado predominantemente en el contexto de segunda y tercera línea. El 39 % de los pacientes recibieron el tratamiento en un contexto de segunda línea, aproximadamente el 10 % en primera línea, y el resto en tercera línea o posteriores. El índice de riesgo fue nuevamente significativo: de 0,33. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de casi 29 meses con trastuzumab deruxtecan.

Si pensamos en 29 meses en un contexto de segunda o tercera línea, comparado con los 18 meses que actualmente logramos con taxanos y doble bloqueo HER2 en

primera línea, esto representa un avance muy significativo. El grupo de control solo alcanzó 6,8 meses, lo que demuestra lo potente que fue el tratamiento de segunda línea con trastuzumab deruxtecan. La duración de la respuesta fue de poco más de 3 años, pero, una vez más, una de las características clínicamente más relevantes del tratamiento con trastuzumab deruxtecan en segunda línea fue la alta tasa de respuestas, de casi el 80 %, en comparación con aproximadamente el 34 % con T-DM1. No es sorprendente que esto haya llevado, por un lado, a una mejora en la supervivencia general, pero también, por otro lado, a una mejora en la calidad de vida de los pacientes debido a la reducción del tumor.

Una de las preguntas que se ha planteado y debatido es si deberíamos diferenciar nuestra estrategia dependiendo de si los pacientes tienen metástasis cerebrales o no. Y, en este contexto, fue realmente interesante observar los datos del ensayo DB-11 presentados recientemente, que comparó pacientes con y sin metástasis cerebrales tratados con trastuzumab deruxtecan. El ensayo mostró que la tasa de respuesta en metástasis cerebrales activas fue superior al 60 % e incluso mayor en pacientes con metástasis cerebrales activas no tratadas, en las que las respuestas se acercaron al 80 %. La supervivencia libre de progresión para pacientes con metástasis cerebrales fue de aproximadamente 17 meses. Y lo que fue especialmente impactante es que la supervivencia general de los pacientes con o sin metástasis cerebrales parecía relativamente similar.

Así, tenemos un compuesto altamente activo, como el trastuzumab deruxtecan en el tratamiento de segunda línea, no solo para la enfermedad extracraneal, sino también para la enfermedad intracraneal, y, por lo tanto, se recomienda como el estándar de atención para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo en segunda línea.

Espero que esto le resulte interesante. Gracias por su atención, y ojalá podamos debatir sobre esto en el futuro.

Episodio 5: Recomendaciones de las directrices para la definición y tratamiento del cáncer de mama con HER2 bajo

Dra. Mayer:

Hola. Soy Erica Mayer del Dana-Farber Cancer Institute en Boston. Nuestro análisis de hoy se centrará en las recomendaciones de las directrices para la definición y el tratamiento del cáncer de mama con HER2 bajo.

Antes de nada, ¿cuál es la definición de HER2 bajo? Cuando se desarrollaron las pruebas de HER2, se diseñaron principalmente para distinguir entre positivo y negativo, y, específicamente, la inmunohistoquímica se clasificaba como positiva (IHC 3+) o negativa (IHC 2+, 1+ o 0). No se diseñaron para identificar niveles bajos de HER2 ni para distinguir entre niveles bajos y completamente negativos.

Sin embargo, en los últimos años, hemos comenzado a comprender que pueden existir gradaciones sutiles en las pruebas de HER2 y que ser HER2 negativo no significa necesariamente ser completamente negativo. Se ha demostrado que puede haber una categoría intermedia, HER2 bajo, que comprende entre un 60 % y un 65 % de lo que consideramos enfermedad HER2 negativa. Esto incluye pacientes con enfermedad HER2 2+ y HER2 1+. Esto es importante porque, en el ámbito del desarrollo de medicamentos, se están desarrollando agentes para pacientes con esta categoría intermedia de HER2. El fármaco más destacado en esta categoría es el trastuzumab deruxtecan, o T-DXd. Este es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al receptor HER2. Se ha demostrado que este agente es altamente activo en el cáncer de mama con HER2 positivo; es decir, que es claramente un HER2 positivo, y está aprobado para ese contexto. Más recientemente, hemos visto datos muy emocionantes que analizan este medicamento en pacientes con cáncer de mama con HER2 bajo. Primero vimos los datos del estudio DESTINY-Breast04. Este fue un estudio muy importante en pacientes con cáncer de mama con HER2 bajo, es decir, HER2 2+, HER2 1+, que podían ser receptor hormonal positivo o, incluso, receptor hormonal negativo, esencialmente triple negativo.

Estos pacientes habían recibido de 1 a 2 líneas previas de quimioterapia y fueron aleatorizados para recibir T-DXd o el tratamiento elegido por el médico tratante. Los resultados de este estudio fueron muy impactantes. Se presentaron en la sesión plenaria de ASCO, y demostraron mejoras sustanciales no solo en la supervivencia libre de progresión, sino también en la supervivencia general. Son datos muy emocionantes para la comunidad oncológica de cáncer de mama. Esto condujo a que la FDA aprobara el T-DXd en el cáncer de mama metastásico con HER2 bajo que ya había sido tratado previamente.

Al reflexionar sobre el HER2 bajo, aún quedaba la categoría de HER2 cero. Sin embargo, si examinamos esa categoría, se puede determinar que, en realidad, existe una característica ultrabaja de HER2, que representa aproximadamente del 20 % al 25 % de lo que consideramos HER2 bajo. Esto incluye tipos de cáncer que presentan una tinción de membrana incompleta y tenue, un 10 % o menos de células tumorales. Es decir, apenas un indicio de tinción HER2.

Esto es relevante para el diseño del estudio DESTINY-Breast06. Este es un estudio que se presentó este año en ASCO 2024, que incluyó pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo que podían tener HER2 bajo o HER2 ultrabajo y que no habían recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir T-DXd como tratamiento inicial o el tratamiento elegido por el médico tratante que, en la mayoría de los casos, incluyó capecitabina o un taxano. Los resultados de este estudio también fueron bastante impresionantes y demostraron una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión para los pacientes que recibieron T-DXd en comparación con el tratamiento elegido por el médico tratante. Ahora bien, podríamos preguntarnos lo siguiente: ¿Deberían todos los pacientes recibir T-DXd en un contexto de primera línea? No cabe duda de que estos datos son muy impresionantes. Sin embargo, los patrones de práctica antes de DESTINY-Breast06, a menudo, incluían ofrecer capecitabina como tratamiento de primera línea, que es un medicamento oral y bien tolerado, y constituye una buena conexión entre la terapia endocrina y la quimioterapia. Creo que, en pacientes sintomáticos que necesitan una respuesta

objetiva, es muy apropiado ofrecer T-DXd en este contexto. Pero, para pacientes asintomáticos con una carga baja de enfermedad y que han tenido largos periodos de control de la enfermedad con terapias previas, esta decisión aún dependería de la preferencia del paciente; y capecitabina podría ser una opción adecuada en ese contexto, lo que reserva el T-DXd para líneas posteriores.

¿Y qué sucede con los pacientes puramente HER2 0? Un pequeño estudio llamado DAISY evaluó la actividad de T-DXd en HER2 bajo, HER2 positivo e incluso HER2 0, y demostró que una pequeña población de pacientes en este último grupo también tuvo algunas respuestas al T-DXd. Esto respalda un estudio en curso llamado DESTINY-Breast15, que inscribe pacientes con enfermedad HER2 bajo, HER2 ultrabajo y HER2 0, y ofrece T-DXd en este contexto. Y esperamos que esto nos ayude a entender mejor si el T-DXd tiene actividad en todo el espectro de la enfermedad HER2.

En resumen, el T-DXd está disponible en el contexto de primera línea para el cáncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 bajo y ultrabajo, según DESTINY-Breast06, y en el contexto de segunda línea, según DESTINY-Breast04.

El pequeño estudio DAISY sugiere que la actividad podría ser continua a lo largo del espectro, pero, lo que es más importante, determinar el estado HER2 más allá de la clasificación binaria positivo/negativo es hoy en día muy relevante. Esto requiere una buena comunicación con el patólogo, preguntarle si el paciente tiene HER2 ultrabajo y profundizar en las pruebas de HER2. Y, en última instancia, quizá necesitemos mejores pruebas de HER2 en el futuro para entender con mayor precisión quiénes son los candidatos adecuados para nuestras terapias.

Lamentablemente, se nos ha acabado el tiempo. Muchas gracias por ver este video.

Episodio 6: Enfoques emergentes de tratamiento para el cáncer de mama incipiente

Dr. Gradishar:

Hola, soy el doctor Bill Gradishar de la Universidad Northwestern. Bienvenidos a CME on ReachMD. Hoy voy a revisar algunas de las opciones de tratamiento emergentes para el cáncer de mama en etapa temprana.

Como introducción, creo que todos reconocemos que hemos desarrollado diversas estrategias, ya sea utilizando terapia neoadyuvante, terapia adyuvante o ambas, y con frecuencia, tomamos nuestras decisiones basándonos en las características de la enfermedad y del paciente. Dicho esto, aún podemos considerar al cáncer de mama dividido de manera muy amplia en lo siguiente: receptor hormonal positivo, triple negativo y cáncer de mama con HER2 positivo. Y, en cada una de esas categorías, hay estrategias emergentes para intentar mejorar los resultados en los pacientes.

Comenzando por el último grupo, generalmente consideramos que el cáncer de mama receptor hormonal positivo de estrógeno no es particularmente sensible a la quimioterapia; a menudo confiamos únicamente en la terapia endocrina, y la inmunoterapia no ha encontrado su lugar en este ámbito. Sin embargo, el ensayo KEYNOTE-756, informado recientemente, analizó el uso de quimioterapia neoadyuvante con o sin inmunoterapia en forma de pembrolizumab para pacientes de alto riesgo con receptores de estrógeno positivos. Y demostró que, al usar pembrolizumab junto con el régimen de quimioterapia neoadyuvante, se puede aumentar significativamente la tasa de respuesta patológica completa del 15 % al 24 %.

Esto, en sí mismo, muestra una ventaja numérica para el uso de inmunoterapia pero, claro, debemos determinar si también veremos mejorías en otros puntos cruciales de evaluación. Me refiero concretamente a la supervivencia libre de eventos, que es un resultado clínico a futuro, y también a la supervivencia general. En esta experiencia, se observó que los pacientes con una menor expresión de receptores de estrógeno (ER) o con un estado de PD-L1 más alto solían conseguir el mayor beneficio con la adición de pembrolizumab.

También sabemos que los conjugados anticuerpo-fármaco han sido un tema destacado en diferentes tipos de cáncer de mama en los últimos años, tanto durante la enfermedad avanzada como en etapas tempranas. Hemos visto una gran cantidad de datos emergentes sobre trastuzumab deruxtecan, y esto sigue siendo así mientras se evalúa su uso en etapas más tempranas de la enfermedad. Algunos ejemplos incluyen los ensayos DESTINY-B05 y DESTINY-B11, donde la «B» hace referencia al cáncer de mama.

En el ensayo B05, se evalúa el uso de trastuzumab deruxtecan frente a T-DM1 en pacientes con enfermedad residual tras recibir terapia neoadyuvante. El estándar de atención sigue siendo el uso de T-DM1 en este contexto, pero los datos en la enfermedad metastásica sugieren que T-DXd, o trastuzumab deruxtecan, podría ser una terapia más eficaz. El ensayo DESTINY-Breast05 está comparando estas opciones para determinar si T-DXd verdaderamente tiene una mejor supervivencia libre de eventos y, quizás, una mejor supervivencia general. Los datos aún no están disponibles.

En contraste, el ensayo DESTINY-B11 evalúa si introducir T-DXd en el contexto neoadyuvante podría ofrecer ventajas frente al régimen típico de taxano-trastuzumab-pertuzumab. En este ensayo, los pacientes reciben trastuzumab deruxtecan durante 4 ciclos seguido de un régimen de taxano-HP o bien, una dosis densa de AC seguida de trastuzumab y pertuzumab junto con el taxano. El ensayo B11 evaluará las tasas de respuesta patológica completa y, con el tiempo, analizará los resultados generales de los pacientes para determinar si esta estrategia tiene beneficios.

Además, dentro del tema de los conjugados anticuerpo-fármaco, el medicamento datopotamab deruxtecan es otro agente con actividad significativa en la enfermedad metastásica y también se está evaluando en etapas más tempranas. En el ensayo TROPION-Breast03, se busca llegar a esa determinación en pacientes con cáncer de mama triple negativo que reciben terapia neoadyuvante y que, al

momento de la cirugía, tienen enfermedad residual. Se les administrará aleatoriamente datopotamab deruxtecan, o Dato-DXd, junto con durvalumab, una inmunoterapia. La comparación será con capecitabina-pembrolizumab o con Dato-DXd. Como decía, este ensayo aún está en curso y no se han presentado datos. Pero, nuevamente, es un esfuerzo por mejorar los resultados en pacientes que se consideran de alto riesgo de recurrencia debido a la presencia de enfermedad residual que se identifica durante la cirugía. Este ensayo se basa en observaciones realizadas en el contexto de la enfermedad metastásica que muestran que Dato-DXd tiene una actividad significativa, y esto podría traducirse en mejores resultados en pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad.

Ahora bien, es probable que todos estos ensayos muestren diferencias en eventos tempranos, como las tasas de respuesta patológica completa, pero la medida definitiva de su eficacia será si mejoran la supervivencia libre de eventos y la supervivencia general. Incluso si esas medidas mejoran, ¿cuál sería el costo en términos de efectos secundarios? Se deben considerar todos estos elementos al pensar en cómo estas terapias podrían reemplazar lo que actualmente consideramos terapia de primera línea. En última instancia, estas consideraciones podrían influir en las directrices, como NCCN Guidelines, así que deberíamos determinar cuándo y cómo incorporamos estas terapias en los tratamientos estándar disponibles para los pacientes y si debe hacerse.

Muchas gracias por su atención. Espero que este debate haya resultado útil para la práctica.

Episodio 7: El panorama cambiante del tratamiento del cáncer de mama metastásico: terapias emergentes

Dr. Gradishar:

Hola, soy Bill Gradishar de la Universidad Northwestern University en CME, en ReachMD. En esta breve charla o debate, voy a hablar sobre algunas de las estrategias emergentes para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Y, en este espacio, sabemos que hemos logrado progresar en los diferentes subtipos de cáncer de mama (cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama con HER2 positivo o cáncer de mama sensible a la terapia endocrina). Entre las estrategias empleadas se incluyen terapias dirigidas novedosas que, a menudo, se combinan con terapia endocrina. Por ejemplo, inmunoterapias y también nuevos conjugados anticuerpo-fármaco que han demostrado ser muy efectivos tanto en el cáncer de mama triple negativo como en la enfermedad HER2 positiva.

Dicho esto, una realidad es que el cáncer de mama metastásico no se cura, por lo que existe una necesidad insatisfecha de mejorar los resultados. Aunque contamos con terapias muy efectivas que han prolongado la supervivencia y extendido el tiempo entre cambios en los tratamientos, claramente se necesitan nuevas terapias.

En este contexto, hay una variedad de fármacos diferentes. Ya mencioné algunos, pero, entre los conjugados anticuerpo-fármaco más interesantes se encuentran el datopotamab deruxtecan, que ha sido evaluado en varios ensayos denominados TROPION, de los cuales mencionaremos TROPION-Breast01 y TROPION-Breast02.

En el ensayo 01, se incluyó a pacientes con enfermedad receptora hormonal positiva que ya no eran consideradas sensibles a la terapia endocrina, quienes podían haber recibido algunos regímenes de quimioterapia previos. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir datopotamab deruxtecan o quimioterapia a elección del médico. En esta experiencia, que ya se ha informado, hubo una mejora en la supervivencia libre de progresión a favor del Dato-DXd de aproximadamente 2 meses. Es una clara señal de que, en comparación con la quimioterapia estándar, esto podría ser ventajoso.

Ahora, el ensayo TROPION-B02, que también evalúa el datopotamab deruxtecan, o Dato-DXd, se está llevando a cabo en el contexto neoadyuvante en pacientes con enfermedad triple negativa que no son considerados candidatos para inmunoterapia. Como ya saben, según los resultados del ensayo KEYNOTE con pembrolizumab, esto suele ser el estándar en el contexto neoadyuvante para el cáncer de mama triple negativo. En el ensayo TROPION-B02, los pacientes reciben Dato-DXd o quimioterapia. Este ensayo se realizará en aproximadamente 600 pacientes. Aún no tenemos datos de este ensayo. Pero anticipamos que los tendremos con el tiempo.

Hay un par de áreas claras de interés en relación con los conjugados anticuerpo-fármaco. Uno de los medicamentos que ha surgido en los últimos 5 años y que ha tenido un gran impacto es el trastuzumab deruxtecan. Este medicamento ha sido evaluado en una variedad de contextos, principalmente, en el de la enfermedad metastásica. El objetivo de este medicamento era tratar a los pacientes con HER2 positivo e, inicialmente, demostró tener un beneficio significativo. Posteriormente, también se determinó que podría tener actividad en pacientes con HER2 bajo o ultrabajo.

Existen gran variedad de ensayos DESTINY, esta familia de estudios que evalúan el trastuzumab deruxtecan, que ya han sido informados o están en curso. Mencionaré algunos de ellos. El más reciente y que tuvo mucha atención fue el DESTINY-Breast06, o DB-06. Este ensayo evaluó a pacientes con HER2 bajo o ultrabajo, en comparación con una quimioterapia a elección del médico. Los resultados mostraron claramente una ventaja de trastuzumab deruxtecan sobre la quimioterapia, incluso en pacientes con HER2 ultrabajo. Esta población, que aún no está claramente definida por las directrices de ASCO-CAP, incluye pacientes con más de 0 % y menos de 1 % de HER2. El ensayo resalta que una fracción significativa de pacientes con cáncer de mama podría estar dentro de esta categoría, desde HER2 positivo hasta niveles mínimos de HER2, en los que usar esta estrategia podría ser útil.

Los otros ensayos, que incluyen DB-08, o DESTINY-Breast08, investigan combinaciones de trastuzumab deruxtecan con una variedad de agentes, que incluyen quimioterapia, como capecitabina; agentes hormonales, como inhibidores de aromataasa y fulvestrant; agentes dirigidos, como capivasertib, que actúa sobre la vía AKT y PI3K; y combinaciones con inmunoterapia, como durvalumab y paclitaxel. Aunque todavía no tenemos datos, irán surgiendo, y veremos cómo se pueden emplear estrategias combinatorias.

DESTINY-B09 busca determinar si podemos reemplazar el régimen CLEOPATRA. Como recordará, el régimen CLEOPATRA, que es nuestro tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica con HER2 positivo, incluye un taxano, trastuzumab y pertuzumab. En este ensayo, el DB-09, se compara el régimen CLEOPATRA con T-DXd combinado con pertuzumab o administrado de forma individual. Este será un ensayo muy importante, ya que podría demostrar, aunque aún no lo sabemos, que trastuzumab deruxtecan es superior al régimen taxano-pertuzumab- trastuzumab. Entonces, esperamos los resultados de ese ensayo.

Ahora, en el contexto de pequeñas moléculas, aún dentro del espacio de HER2, en los últimos años, obtuvimos otro agente, tucatinib, que sigue la línea del lapatinib y neratinib. Este agente está dirigido a la población con HER2 positivo. Sabemos que el régimen HER2CLIMB, que combina trastuzumab, capecitabina y tucatinib, fue superior a capecitabina y trastuzumab, y surgió como una opción para pacientes con cáncer de mama con HER2 positivo, con actividad y aquellos con actividad y enfermedad del sistema nervioso central.

El ensayo HER2CLIMB-02 comparó T-DM1 con tucatinib combinado con T-DM1. También mostró que esa combinación puede mejorar de forma incremental la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, dentro de este mismo contexto, existen otras combinaciones que podrían considerarse, que incluyen T-DXd. Por tanto, aún no está completamente claro dónde se usará, pero existen pruebas de

que las combinaciones de las pequeñas moléculas con T-DM1 son mejores que el uso de T-DM1 únicamente.

Finalmente, el ensayo HER2CLIMB-05 evalúa, en esencia, el régimen CLEOPATRA, en el que, después de 4 a 8 ciclos de tratamiento, a los pacientes que responden se les suspende la quimioterapia y continúan solo con anticuerpos. Esto se considera el estándar de atención. En el ensayo 05, los pacientes continuarán con el tratamiento estándar de H y P, o cambiarán a la combinación de tucatinib con HP. La idea es que, si agregamos una pequeña molécula a HP en este contexto, ¿se podría prolongar aún más el tiempo hasta la progresión de la enfermedad? No tenemos los resultados de este ensayo, pero esperamos tenerlos en cuestión de un año o dos.

Por último, en el espacio de la enfermedad con receptores de estrógeno positivos, contamos con varios agentes aprobados, pequeñas moléculas que se combinan con la terapia endocrina, que incluye, desde hace algunos años, alpelisib para mutaciones en PI3K. También contamos con fármacos que actúan sobre la vía AKT, como capivasertib. El ensayo CAPItello-291, que condujo a la aprobación de capivasertib, demostró claramente que, al combinar capivasertib con fulvestrant en comparación con fulvestrant solo, especialmente en pacientes con anomalías en esta vía, se mejora significativamente la supervivencia libre de progresión. Este fármaco ya se ha aprobado. Probablemente tenga menos efectos secundarios, especialmente en cuanto a la hiperglucemia, en comparación con alpelisib. Esto es otro ejemplo de cómo las pequeñas moléculas que actúan sobre una vía específica pueden mejorar los resultados en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos.

Tenemos una serie de estrategias que están siendo exploradas. Algunas han llevado a la aprobación de medicamentos que ahora están disponibles. Otras aún están en fase de ensayo, y veremos qué muestran esos datos cuando se publiquen los resultados. Pero el objetivo final es mejorar el tiempo que los pacientes permanecen en una terapia determinada y prolongar su supervivencia general.

Estas estrategias son parte de aquellas que se están explorando para alcanzar ese objetivo.

Estupendo. Muchas gracias por su atención. Espero que haya obtenido algo de esta información sobre algunos de los ensayos que esperamos ver en los próximos años.

Episodio 8: Punto de vista de un experto: consideraciones prácticas para aplicar las directrices de tratamiento al personalizar un tratamiento

Dr. Gradishar:

Esto es CME on ReachMD. Soy el doctor Bill Gradishar, y hoy están conmigo la doctora Erica Mayer y el doctor Peter Schmid. Nuestro debate de hoy se centrará en consideraciones prácticas al aplicar las directrices de tratamiento al personalizar los tratamientos para pacientes con cáncer de mama en etapas tempranas y avanzadas.

Comenzaremos con el cáncer de mama en etapa temprana. Erica, ¿puedes hablarnos sobre cómo optimizas la terapia para el cáncer de mama en etapa temprana basándote en NCCN Guidelines actuales?

Dra. Mayer:

Gracias. Bueno, es muy importante que nuestras decisiones de tratamiento en oncología médica estén basadas en datos. Tenemos la suerte de contar con una gran cantidad de datos de ensayos clínicos que representan décadas de trabajo. Las NCCN Guidelines son un recurso maravilloso que refleja los datos más avanzados y, lo que es más importante, se actualizan con mucha frecuencia, ya que el ritmo de desarrollo, los nuevos agentes y las aprobaciones de medicamentos es muy rápido.

Por ejemplo, con la reciente aprobación del inhibidor de CDK4/6 ribociclib en un contexto adyuvante para el cáncer de mama con receptor hormonal positivo y HER2 negativo de alto riesgo, esta aprobación ya está reflejada en la versión actual de

NCCN Guidelines, lo cual es excelente para tenerlo incorporado de inmediato en nuestras orientaciones.

Personalmente, encuentro muy útil revisar las NCCN Guidelines en mi práctica, ya que me permite confirmar que mi toma de decisiones en el tratamiento está alineada con los datos más actuales.

¿Cómo utilizas las directrices en tu práctica?

Dr. Gradishar:

A ver, como presidente de las NCCN Guidelines, mi interés en el desarrollo de directrices es bastante personal. Pero, dicho esto, ya sean las Directrices de la ESMO, las Directrices de St. Gallen o las Directrices de la ASCO, tratamos de desarrollarlas basándonos en las pruebas disponibles a través de ensayos clínicos y la mejor toma de decisiones clínicas. Intentamos destilar toda esa información y, con suerte, llegar a lo que sería la terapia óptima para la situación particular del paciente.

Con todo eso como preámbulo, intentamos adherirnos a las directrices tanto como sea posible, y eso es así tanto en un contexto de etapa temprana como avanzada. La etapa temprana, como acaba de mencionar Erica, se está volviendo cada vez más complicada a medida que se consideran otras terapias. Y con eso me refiero a la combinación de la terapia endocrina con inhibidores de CDK4/6 en la etapa temprana, también, en pacientes seleccionados, al uso de inhibidores de PARP. Por supuesto, también tenemos que pensar en cómo integrar la inmunoterapia en la enfermedad en etapas tempranas.

Así que todas esas cosas son esenciales para optimizar la atención de cualquier paciente en particular. Cuando recurrimos a las directrices, no las pensamos como un recetario, por así decirlo, donde seguimos de manera mecánica lo que dicen, sino que tratamos de aplicar las pruebas obtenidas en los ensayos clínicos a las mejores prácticas para el tratamiento de un paciente en particular.

Pero una vez más, cada paciente es único. Hay que evaluarlo a cada paciente, no solo desde el punto de vista de su enfermedad, sino también considerar su estado general, sus comorbilidades, y luego tomar una decisión sobre si lo que indican las directrices es adecuado para ese paciente en particular.

¿Cuáles son los desafíos de traducir las directrices a la práctica clínica? Por ejemplo, ¿pueden existir restricciones en los formularios o de seguros?

Dra. Mayer:

Aunque las directrices son muy integrales y basadas en datos, todavía existen algunas brechas y limitaciones debido a las pruebas disponibles. Por ejemplo, muchos de nuestros ensayos, que son muy interesantes, pueden estar en una estudio piloto de fase 2 o tener diseños innovadores que nos ayudan a abordar preguntas importantes, pero tal vez no generen datos que pudieran ser incluidos en las NCCN Guidelines oficiales. Esto puede limitar su aplicabilidad.

Por ejemplo, existen datos del estudio NeoPACT, que ha explorado la eficacia y la seguridad de un régimen preoperatorio sin antraciclinas para el cáncer de mama triple negativo. Son datos muy interesantes e importantes, pero no están reflejados en las NCCN Guidelines y, por lo tanto, este régimen puede no ser cubierto por los pagadores. Esto crea algunas dificultades en la práctica clínica. En definitiva, vemos que los pagadores pueden requerir la inclusión de regímenes o agentes específicos en las NCCN Guidelines, y si no están representados, esto puede limitar nuestra capacidad de ofrecérselos a nuestros pacientes.

¿Cuál es su opinión al respecto?

Dr. Gradishar:

Tratamos de aplicar las directrices lo mejor que podemos. Claro, uno de los obstáculos o desafíos que a veces enfrentamos es obtener la cobertura del seguro, y debemos cumplir con las directrices. A menudo, al menos en los EE. UU., las

NCCN Guidelines son una hoja de ruta para que las compañías de seguros otorguen cobertura. Esto no es raro; si hay matices en un paciente determinado, debemos hablar con los directores médicos y pasar por varios obstáculos, por así decirlo, para tratar de obtener la aprobación de una terapia específica. Ocurre con frecuencia cuando nuevas terapias se incorporan a las directrices. En otras palabras, debemos asegurarnos de que las aseguradoras comprendan que lo que le estamos ofreciendo al paciente está basado en pruebas que resultaron en un cambio en las directrices.

Las directrices, como también comentará Peter, se actualizan con mucha frecuencia en función de la aparición de nuevos datos. Asistimos con frecuencia a reuniones internacionales y nacionales, donde se presentan los datos más recientes de grandes ensayos clínicos. Si los datos son sólidos, pueden generar cambios en las directrices de manera rápida. Por ejemplo, con las NCCN Guidelines, solemos tener reuniones telefónicas dentro de la semana posterior a la finalización de la reunión presencial. A menudo, los datos más importantes no solo se presentan en la reunión, sino que es común hoy en día que haya una publicación que se sincroniza con la presentación. De este modo, evaluamos si las pruebas son suficientes y realizamos cambios en las directrices casi en tiempo real. Sin embargo, a veces, las aseguradoras no están al tanto de esos cambios y hay que informarles al respecto. Además, dentro de nuestras propias instituciones, a veces, se deben poner al día, por así decirlo, los formularios de medicamentos cuando surgen cosas nuevas muy rápidamente.

Erica, ¿cómo equilibras la selección del tratamiento basada en las directrices actuales con las preferencias del paciente?

Dra. Mayer:

En el cáncer de mama, tenemos mucha suerte de contar con situaciones en las que podemos ofrecer opciones, ya que tenemos más de una alternativa disponible para los pacientes. Estos son momentos en los que la toma de decisiones compartida y dedicarle tiempo a la educación del paciente son realmente fundamentales.

Por ejemplo, ahora contamos con dos inhibidores de CDK4/6 aprobados en el contexto adyuvante. Estos son abemaciclib y ribociclib. Ambos agentes están muy adecuadamente mencionados en NCCN Guidelines actuales como opciones disponibles. Existen diferencias en cómo usamos estos agentes, que incluyen las poblaciones específicas aprobadas para su uso, la duración del tratamiento con cada agente y el perfil de efectos secundarios. Este es un claro ejemplo de cuándo necesitamos la educación del paciente y la toma de decisiones compartida para determinar la mejor opción para un paciente específico, cuando ambos agentes son alternativas posibles.

Claro, a pesar de todos los datos disponibles, aún existen brechas en nuestro conocimiento clínico cuando la selección del tratamiento no siempre está completamente clara. Aquí tenemos un ejemplo. Los datos del ensayo RESPONDER sugieren que existe un beneficio en la quimioterapia adyuvante, además de la terapia endocrina adyuvante, para todas las pacientes premenopáusicas con cáncer de mama positivo para receptores hormonales y compromiso nodal, independientemente de la puntuación de Oncotype.

Sin embargo, el ensayo RESPONDER no recopiló datos específicamente sobre la posible contribución de este efecto de la quimioterapia de la supresión ovárica inducida por quimioterapia, o amenorrea, que sabemos es un tratamiento muy potente y efectivo para el cáncer de mama con receptor hormonal positivo. Por lo tanto, es muy difícil entender cuánto del beneficio de la quimioterapia observado en el ensayo se debió realmente a la quimioterapia o al impacto secundario de la amenorrea.

Esto representa un vacío en nuestro conocimiento hasta que tengamos datos del ensayo NCTN en curso, que trata de resolver esa pregunta específicamente. Es difícil que las NCCN Guidelines capturen esta sutileza, ya que los datos de los ensayos fase 3 disponibles no necesariamente respaldan esta área clínica gris. Aquí

es donde se vuelve realmente importante revisar todos los datos con los pacientes y tomar una decisión compartida para su tratamiento.

Dr. Gradishar:

Gracias, Erica, por el excelente debate.

Peter, te doy la palabra ahora y te pregunto cómo usas las NCCN Guidelines en el Reino Unido para el cáncer de mama metastásico. La forma en que está planteada la pregunta está quizá demasiado centrada en los EE. UU., porque supongo que no seguimos estrictamente las NCCN Guidelines para tomar decisiones de tratamiento en el Reino Unido. Entonces, me pregunto qué directrices usan y cómo las aplican en la práctica diaria, o si no lo hacen.

Dr. Schmid:

Sí, gracias, Bill. Tienes toda la razón. Las directrices suelen estar enfocadas en una región específica. Aunque revisamos las NCCN Guidelines, también nos centramos, en gran medida, en las Directrices de la ESMO. Pero existe una gran superposición entre las directrices de la ESMO, ASCO o NCCN Guidelines. Siempre me centro en los puntos donde más coinciden las directrices. Claro, hay matices sutiles en los que esas directrices pueden diferir. Por ejemplo, en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama triple negativo metastásico en Europa, tenemos dos medicamentos aprobados, dos inhibidores de puntos de control aprobados: pembrolizumab y ahora atezolizumab. En los EE. UU., solo hay uno. En consecuencia, las directrices son ligeramente diferentes porque podemos elegir entre los diferentes inhibidores de puntos de control, según la selección del biomarcador. O, si consideramos la terapia de segunda línea para TNBC en enfermedad metastásica, nuevamente, las Directrices de la ESMO tienen un poco más de importancia, por el momento, a sacituzumab govitecán y usan trastuzumab deruxtecan en una línea diferente. Pero estos son matices sutiles, si se me permite decirlo.

En cuanto al cáncer de mama metastásico con HER2 positivo, nuevamente en el contexto de segunda línea, las NCCN Guidelines son muy claras en que el trastuzumab deruxtecan, en este momento, sería el tratamiento de elección. Mientras que las Directrices de la ESMO, ya sea correctamente o no, todavía consideran las metástasis cerebrales y si se debe considerar tucatinib o trastuzumab deruxtecan, aunque podríamos debatir si los datos recientes del ensayo DESTINY-Breast12 cambiarían su perspectiva y tal vez así ajustarían las directrices.

Dr. Gradishar:

Sí, y coincido plenamente con esos comentarios. Creo que una de las cosas reconfortantes sobre las directrices es que los expertos, ya sea en Europa o en los Estados Unidos, están viendo, en su mayoría, los mismos datos. Y lo reconfortante es que, en general, llegan a las mismas conclusiones. Y, como has mencionado ya, existen matices entre las directrices. Ciertos medicamentos pueden estar aprobados en una parte del mundo y no en otras o en un país y no en otro. Así que hay advertencias: si no tenemos acceso a un medicamento, no podemos usarlo.

Sin embargo, lo que las directrices proporcionan son otras opciones para los pacientes en caso de que ese medicamento no esté disponible. Creo que lo bueno de las directrices es su naturaleza dinámica y no estática. Esto destaca el hecho de que, para tratar a los pacientes de manera óptima, es un gran desafío para el clínico promedio en la comunidad mantenerse al tanto de todo lo que sucede. Las directrices ayudan a proporcionar ese marco de referencia para reflexionar y nos dan una oportunidad para actualizar a las personas rápidamente, lo cual da una referencia actualizada que pueden aplicar a sus pacientes.

Peter, ¿cómo basas tu selección de tratamiento en las directrices mientras tomas en cuenta las consideraciones regulatorias o de los formularios? Una vez más, esto aborda, de cierto modo, el tema de la disponibilidad de medicamentos que podrían estar aprobados en un lugar, pero no en otro.

Dr. Schmid:

Eso representa un desafío e incluso los pacientes lo saben; no tenemos una respuesta clara para esto. Por ejemplo, en los conjugados anticuerpo-fármaco en la segunda y tercera línea de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos y con HER2-negativo, las directrices son muy claras (tanto las de la ESMO como las de la NCCN): trastuzumab deruxtecan en una enfermedad con HER2 bajo es la estrategia de segunda línea. Y luego, en líneas posteriores, tenemos, por ejemplo, sacituzumab govitecán. Hay algunas partes de Europa donde ambos conjugados anticuerpo-fármaco actualmente no son reembolsados para el cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos. Así que existe una recomendación clara de las directrices, pero no podemos ofrecer esa opción a los pacientes.

Afortunadamente, como has mencionado, las directrices proporcionan alternativas si ese es el caso. Creo que rara vez hay situaciones en las que no se encuentra una respuesta dentro de las directrices; solo hay que elegir y aplicar. De la misma manera, debemos considerar al paciente: su tratamiento previo, las características de su cáncer, el comportamiento del cáncer... Se puede tratar a un paciente siguiendo las directrices y, aun así, dar un mal tratamiento si no observamos al paciente y determinamos cuándo es mejor el tratamiento A que el tratamiento B, aunque ambos estén listados en las directrices.

Creo que ahí es donde el tratamiento del cáncer de mama metastásico sigue siendo una forma de arte que no se encuentra simplemente en un recetario, como dijiste antes. Es una orientación para nosotros, pero esa orientación debe aplicarse con una toma de decisiones compartida con los pacientes, idealmente en un entorno multidisciplinario para luego elegir el tratamiento correcto en el momento adecuado para el paciente adecuado.

Dr. Gradishar:

Sí. Muy bien explicado. Tu respuesta realmente me lleva a la siguiente pregunta. ¿Existen perfiles de pacientes específicos o escenarios clínicos que no estén claramente articulados en las directrices? Porque, típicamente, en las directrices, se

considera la etapa de la enfermedad, el tumor, los marcadores moleculares del tumor y, luego, se ofrecen opciones de tratamiento. Pero lo que no se tiene en cuenta son el estado funcional, las comorbilidades u otros factores.

Entonces, ¿cómo integras eso al considerar una recomendación de tratamiento?

Dr. Schmid:

Vale. Como decíamos, uno de los factores clave es el tratamiento previo. Por ejemplo, si miramos la terapia endocrina de primera línea, ahora tenemos y seguiremos teniendo un número creciente de pacientes que ya han recibido inhibidores de CDK4/6 en el contexto adyuvante. Actualmente, no está claro ni bien reflejado en las directrices, ya que no tenemos datos específicos sobre cómo manejar esta situación. Por lo tanto, debemos interpretar los datos con cautela e intentar determinar si creemos que esos tratamientos aún ofrecen beneficios. Situaciones similares ocurren, por ejemplo, en el cáncer de mama triple negativo, en el que la inmunoterapia ha pasado al contexto neoadyuvante. Pero ¿qué hacemos con los pacientes cuya enfermedad es recurrente y han recibido inmunoterapia previamente?

Hay escenarios en los que simplemente no tenemos los datos necesarios. Si no tenemos los datos, las directrices no pueden ser completamente claras, y debemos ser conscientes de esas limitaciones para actuar de manera sensata. Esto nos recuerda los parámetros: analizar el tratamiento previo de los pacientes, su estado actual. A menudo, observo el patrón de la enfermedad y su dinámica. No es lo mismo tratar a un paciente con dos metástasis óseas de crecimiento muy lento que a uno con una enfermedad visceral rápidamente progresiva que afecta los pulmones y el hígado. Podrías elegir estrategias diferentes, incluso si, en teoría, podríamos usar el mismo tratamiento para ambos pacientes. La opinión del paciente, obviamente, también es fundamental. La participación multidisciplinaria, como mencioné antes, es muy útil.

Dr. Gradishar:

Sí. Estoy de acuerdo. Como hemos dicho antes, las directrices no son fórmulas. Tienen como trasfondo, como bien mencionas tú, la consideración del paciente. Todos sabemos que un paciente de 80 años que llega en silla de ruedas es muy diferente a un paciente de 60 años o uno de 40 años, en muchos casos. Debemos tener en cuenta no solo cuál es su longevidad probable, sino también cuál será su tolerancia a un tratamiento dado. En parte, esa decisión recae sobre nosotros, pero, claro, el paciente también tiene un peso considerable en ello. Hay muchos matices diferentes que también has mencionado. Tenemos pacientes con enfermedad de receptor hormonal débil que no se clasifican estrictamente como enfermedad triple negativa, pero sabemos que se comportan como tal. En esos casos, si es posible administrar inmunoterapia en un contexto de enfermedad temprana, podríamos hacerlo, aunque no esté rigurosamente estipulado en las directrices.

Bueno, gracias, Peter y Erica, por proporcionar un excelente debate sobre este tema tan importante. También quisiera agradecer al público por acompañarnos hoy. Esperamos que hayan encontrado útil este debate para su práctica. Gracias.

Episodio 9: Manejo del cáncer de mama incipiente con HR positivo, HER2 negativo y de alto riesgo: debate sobre un caso

Dra. Mayer:

Esto es CME on ReachMD. Soy Erica Mayer del Dana-Farber Cancer Institute en Boston. En esta breve conferencia, mostraré cómo elegir la terapia para el cáncer de mama incipiente con HR positivo, HER2 negativo de alto riesgo basándome en NCCN Guidelines actuales. Me gustaría hacerlo mediante la ilustración de un caso clínico. Vamos allá.

En términos generales, hemos tenido avances muy emocionantes en el manejo del cáncer de mama incipiente con HR positivo, HER2 negativo, que incluyen el uso de inhibidores de CDK4/6 y de inhibidores de PARP en el contexto adyuvante. Pero

¿cómo combinamos todas estas opciones para un paciente en particular?
Exploraremos esto en el contexto de un caso.

Quiero que piense en esta paciente como de su práctica mientras analizamos cómo estructurar su plan sistémico adyuvante. Les contaré un poco sobre ella. Esta paciente tiene 38 años. Es premenopáusica. Acudió a consulta con una masa en la mama derecha de 5 cm y un ganglio linfático axilar sospechoso. La biopsia de mama mostró carcinoma ductal invasivo grado 2, con receptores de estrógeno positivos del 80 %, receptores de progesterona positivos del 30 %. Su HER2 era de 1+. Se realizó una biopsia axilar que resultó positiva. Se realizaron pruebas genéticas tempranas que resultaron negativas para mutaciones germinales patogénicas.

Recibió quimioterapia neoadyuvante, AC+T en una dosis densa y, posteriormente, se sometió a una mastectomía bilateral con disección de ganglios linfáticos axilares. El análisis del espécimen mostró enfermedad residual: 3 cm de enfermedad invasiva, efecto mínimo de la quimioterapia y 4 de 15 ganglios afectados. Por tanto, presenta una carga significativa de enfermedad residual. Ahora ha regresado a la clínica para hablar sobre las opciones de tratamiento. Recibirá radioterapia posmastectomía.

Vamos a considerar sus opciones sistémicas. Por supuesto, vamos a ordenar una terapia endocrina adyuvante, que, para esta paciente premenopáusica de alto riesgo, consistirá en supresión ovárica y un inhibidor de aromatasa. Como es joven, puede considerar una ooforectomía en algún momento.

Pero además de eso, ¿qué tipo de terapia sistémica le ofrecería? Aquí tenemos algunas opciones: Abemaciclib, ribociclib, olaparib, pembrolizumab, una combinación de estas.

Piénselo bien.

En esta situación, además de la terapia endocrina adyuvante, yo elegiría abemaciclib. Esta paciente cumple con los criterios del estudio monarchE, de hecho, de varias maneras. Tiene enfermedad de alto riesgo, tiene 4 ganglios positivos residuales después de la quimioterapia preoperatoria, tiene un cáncer de 5 cm. Es exactamente el tipo de paciente que el estudio monarchE investigaba. Contamos con datos de seguimiento maduros de este estudio que muestran una mejora definida en la supervivencia libre de enfermedad invasiva, que ha crecido con el tiempo hasta casi un 8 %. Por lo tanto, este es un medicamento que funciona en el contexto adyuvante y sería una elección adecuada para ella.

Podría haber pensado en el otro inhibidor de CDK4/6, ribociclib. El ribociclib no sería mi elección aquí, dado el nivel de madurez de los datos de abemaciclib para pacientes de alto riesgo. Sin embargo, podría analizarse con la paciente, según el perfil de efectos secundarios. Esta sería nuestra elección para esta paciente.

Ahora, vamos a cambiar un poco su caso. Ella sigue teniendo 38 años. Se presenta con el mismo cuadro clínico. Pero, cuando se realizan sus pruebas genéticas, los resultados son positivos. Tiene una mutación en BRCA 2. Continúa con su quimioterapia preoperatoria. Aún tiene enfermedad residual, con 4 ganglios positivos y 3 cm de enfermedad invasiva después de la cirugía, que originalmente era de 5 cm. Así que volvemos a nuestras opciones de terapia sistémica. De nuevo, recibirá terapia endocrina adyuvante. Probablemente, se someterá a una ooforectomía debido a la mutación genética. ¿Qué preferiría ofrecerle? ¿Abemaciclib, ribociclib, olaparib, pembrolizumab?

¿Cuáles son las opciones? ¿Qué piensa?

En esta situación, me sigue interesando el abemaciclib para ella por las razones que discutimos anteriormente. Pero aquí, con la mutación en BRCA, surge la opción de ofrecerle olaparib como adyuvante. Sabemos que, a partir del estudio OLYMPIA, un año de olaparib adyuvante para pacientes de alto riesgo con receptor hormonal positivo no solo disminuye el riesgo de enfermedad, sino que también mejora la

supervivencia general. Cualquier medicamento que mejore la supervivencia general es una alta prioridad. Así que, en este caso, priorizaría ofrecerle olaparib a esta paciente.

Ahora, podríamos pensar que tenemos 2 medicamentos activos. ¿Cómo los administramos? ¿Al mismo tiempo? ¿Elegimos el mejor? Creo que, en esta situación, los medicamentos funcionarían mejor en secuencia. Es importante recordar que, en el estudio monarchE, los pacientes podían inscribirse hasta 16 meses después de la cirugía. Esto significa que su paciente puede recibir un año de olaparib adyuvante, terminarlo y luego comenzar los 2 años de abemaciclib adyuvante.

De esta manera, puede completar todo el tratamiento en unos pocos años mediante la secuenciación, y, con suerte, obtener los beneficios de ambos agentes.

Vamos a volver a cambiar el caso. Tenemos a la misma paciente, con la misma edad, sigue teniendo una mutación genética, pero ahora tiene ganglios linfáticos negativos. Su biopsia axilar inicial fue negativa. Se le realizó una biopsia de ganglio centinela durante la cirugía, y esta también fue negativa. Por lo tanto, es verdaderamente una paciente sin compromiso nodal. Volvamos a pensar: ¿cuáles son nuestras opciones para la terapia sistémica? Abemaciclib, ribociclib, olaparib, pembrolizumab.

En esta situación, no tiene compromiso nodal. Recuerde que abemaciclib solo está aprobado para pacientes con compromiso nodal, no para aquellos sin compromiso nodal. Sin embargo, ribociclib está aprobado tanto para pacientes de alto riesgo con compromiso nodal como para los de alto riesgo sin compromiso nodal. Esta sería una excelente paciente para ofrecerle ribociclib adyuvante. Recuerde que ribociclib se administra a una dosis ligeramente menor durante 3 años, según los datos del estudio NATALEE.

Ahora, lo complicado aquí es lo siguiente: ¿qué pasa con el olaparib? ¿Podemos hacer la misma secuenciación que pensamos con abemaciclib? En el estudio NATALEE, las pacientes podían inscribirse al estudio dentro de los 12 meses posteriores al inicio de la terapia endocrina adyuvante. Es un margen un poco más ajustado que en monarchE, pero creo que aún es posible hacerlo. Puede administrarle a esta paciente el año de olaparib y, luego, hacer la transición a ribociclib para el curso de 3 años.

Es un tratamiento muy extenso para ofrecerle a esta paciente, y creo que algo muy importante aquí es que, si sabe que va a hacerlo, es esencial preparar el terreno desde el principio y asegurarse de que la paciente esté informada y preparada. Sin duda, es un maratón de tratamientos, pero el objetivo general es que obtenga todos los beneficios de cada uno de los tratamientos que podemos ofrecer para, con suerte, optimizar al máximo sus resultados.

Muchas gracias por su atención. Espero que este debate del caso pueda ayudarle con la selección de tratamientos en su práctica. Gracias.

Episodio 10: Manejo del cáncer de mama metastásico con HER2 bajo tras la progresión de la enfermedad en primera línea: debate sobre el caso

Dr. Schmid:

Hola. Soy el doctor Peter Schmid, y esto es CME on ReachMD. Es un placer compartir con ustedes hoy un caso sobre el manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2 bajo tras la quimioterapia de primera línea. Este escenario ha experimentado numerosos cambios en los últimos años, y esperamos que continúen ocurriendo más cambios en el futuro.

Quiero compartir este caso de una paciente que se presentó inicialmente en 2017 con cáncer de mama localmente avanzado en el lado izquierdo. Recibió quimioterapia neoadyuvante, tuvo una buena respuesta clínica pero, como era de

esperarse, persistió con enfermedad residual tras la cirugía, por lo que se le administró letrozol adyuvante. Por desgracia, esta paciente presentó una recurrencia metastásica temprana en septiembre de 2021, con metástasis en hígado, huesos y ganglios linfáticos, de modo que estuvo en tratamiento con letrozol, un inhibidor de aromatasa, durante poco más de 3 años y medio.

Inicialmente, el tumor presentaba receptores de estrógeno positivos 8 y HER2 1+, pero, en el momento de la recurrencia metastásica, se le realizó una nueva biopsia que mostró receptores de estrógeno positivos 6, pero el HER2 fue de cero en la inmunohistoquímica. A la paciente se le ofreció tratamiento con un inhibidor de aromatasa y ribociclib, pero desafortunadamente, tuvo una respuesta relativamente desalentadora de aproximadamente 10 meses antes de experimentar una progresión adicional de la enfermedad en el hígado y en los huesos. Las pruebas genéticas en ese momento demostraron que era ESR1 y PIK3CA de tipo salvaje. En términos de terapia endocrina de segunda línea, recibió dexametasona/everolimus, pero progresó nuevamente en hígado y huesos dentro de los 3 meses.

Se le ofreció a la paciente quimioterapia de primera línea con paclitaxel. Permaneció en este tratamiento durante unos 6 meses y luego presentó progresión adicional en hígado, huesos y peritoneo.

La pregunta aquí, obviamente, es: ¿cuál será la próxima estrategia? ¿Deberíamos realizarle una nueva biopsia a esta paciente? ¿Considerar más quimioterapia con capecitabina? ¿O es una paciente que podría beneficiarse del tratamiento con un conjugado anticuerpo-fármaco, como trastuzumab deruxtecan o sacituzumab govitecán?

Ahora bien, si observamos los datos y la forma en la que tratamos a los pacientes en la segunda línea de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, una de las preguntas es la siguiente: ¿se trata de una paciente con una enfermedad con HER2 bajo? Está claro que esta paciente tuvo un HER2 bajo inicialmente en 2017 y también en 2018. En la nueva biopsia de su enfermedad metastásica, el tumor ya

no presentó un HER2 bajo, pero lo que hemos aprendido es que un HER2 bajo puede variar con el tiempo. Por lo tanto, los pacientes pueden ser considerados para terapia dirigida a HER2 bajo, independientemente de lo que mostrara la última biopsia, siempre que una biopsia previa haya mostrado un HER2 bajo, definido como 1+ o 2+.

Si observamos los datos actualmente disponibles en esta situación, por supuesto, existen varias opciones de quimioterapia mencionadas en las directrices que podrían considerarse. Capecitabina es una excelente opción. Vinorelbina y eribulina también, solo por mencionar algunas. Sin embargo, más recientemente hemos observado resultados impresionantes con conjugados anticuerpo-fármaco de tercera generación. Estos conjugados anticuerpo-fármaco de tercera generación son interesantes debido a su activación de espectador marcado, lo que aumenta significativamente su actividad no solo en pacientes con alta expresión del objetivo, sino, más importante aún, en aquellos con baja expresión del objetivo. Este nuevo concepto ha desarrollado un subtipo terapéutico denominado enfermedad HER2 bajo. Es terapéutico, no biológico. Los pacientes con HER2 IHC 0, o HER2 IHC 1+ o 2+ tienen una biología muy muy similar. Los tumores, esencialmente, se comportan de la misma manera, pero los pacientes con HER2 bajo pueden ser considerados para el tratamiento con el conjugado anticuerpo-fármaco trastuzumab deruxtecan. Esto se basa en los resultados del ensayo DESTINY-Breast04, un estudio aleatorizado en pacientes con enfermedad HER2 bajo. HER2 bajo se define, como bien sabrán, con una IHC 1+ o 2+, o en otras palabras, con una tinción baja o moderada en más del 10 % de los pacientes, es decir, IHC 2+, o una tinción débil o incompleta en más del 10 % de las células tumorales, que es IHC 1+.

En este ensayo, los pacientes con enfermedad HER2 bajo y cáncer de mama metastásico, ya sea con receptores de estrógeno positivos o triple negativo, que habían recibido, al menos, una línea previa de terapia para cáncer de mama metastásico, fueron asignados al azar para recibir el conjugado anticuerpo-fármaco trastuzumab deruxtecan para HER2 o la quimioterapia estándar. Aproximadamente un 58 % de los pacientes recibieron este tratamiento como segunda línea.

Aproximadamente un 42 % lo recibió como tercera línea. La mayoría eran pacientes con receptores de estrógeno positivos. Solo aproximadamente 60 pacientes eran triple negativos.

Si observamos los resultados, el objetivo primario muestra una mejora significativa y relevante en la supervivencia libre de progresión. El índice de riesgo fue de 0,37, duplicando así la supervivencia libre de progresión de aproximadamente 4,2 meses a 9,6 meses. Además, con muchos de estos conjugados anticuerpo-fármaco, las tasas de respuesta son impresionantemente altas, alrededor del 52,6 %, lo que condujo a una mejora en la calidad de vida, una mejora en la supervivencia general con un índice de riesgo de 0,69 y un beneficio de supervivencia de aproximadamente 6 meses.

Tenemos datos similares con un segundo conjugado anticuerpo-fármaco, el sacituzumab govitecán, que utiliza una carga similar, un enlace de quimioterapia similar al anticuerpo, también un inhibidor de topoisomerasa-1. Sin embargo, el anticuerpo va dirigido a TROP2 en lugar de a HER2. Sacituzumab govitecán mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia general en pacientes con tratamiento de segunda, tercera y cuarta línea en comparación con la quimioterapia estándar. Y esto se observó en pacientes con todos los subtipos de enfermedad de receptores de estrógeno positivos, como la resistente a hormonas, que incluyen pacientes con HER2 bajo, pero también con HER2 0.

Por lo tanto, si revisamos las directrices actuales, es muy claro que los pacientes que han recibido una línea previa de quimioterapia y que tienen enfermedad con HER2 bajo (definida como cualquier prueba positiva para HER2 bajo en el pasado) deben ser considerados, posiblemente, para el tratamiento con trastuzumab deruxtecan, basándose en la mayor eficacia en comparación con la quimioterapia estándar. Otras opciones de tratamiento alternativas incluyen sacituzumab govitecán u otras opciones de quimioterapia.

Muchas gracias por ver estos debates de casos. Espero que esto le ayude con la selección de tratamientos en su práctica.