

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/mas-vale-pronto-que-tarde-inhibicion-de-cdk46-en-cancer-de-mama-precoc-hr-her2/15303/>

Time needed to complete: 30 minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Más vale pronto que tarde: inhibición de CDK4/6 en cáncer de mama precoz HR+, HER2-

CAPÍTULO 1

Dra. Rugo:

El cáncer de mama positivo para receptores hormonales (HR) y negativo para HER2 representa aproximadamente el 70 % de los cánceres de mama precoces. El inhibidor de CDK4/6 abemaciclib ha sido aprobado en Estados Unidos y a escala internacional para el tratamiento de estas pacientes. ¿Sabe cómo evaluar el uso de los inhibidores de CDK4/6 y utilizarlos eficazmente en su práctica? Esta es CME de ReachMD, y yo soy la Dra. Hope Rugo. Hoy me acompaña el Dr. Peter Schmid.

Dr. Schmid:

Hola a todos. Es un placer estar aquí hoy.

Dra. Rugo:

Comencemos. Dr. Schmid, a fin de iniciar este curso por capítulos, ¿podría hablarnos de la importancia de la estratificación del riesgo y de la evaluación del riesgo de recidiva en el cáncer de mama precoz positivo para HR y negativo para HER2?

Dr. Schmid:

Sí, es un punto realmente importante para las decisiones de tratamiento. Siempre digo a las pacientes que nos fijamos principalmente en 2 cosas. Una es el estadio; el estadio significa el tamaño del cáncer en la mama y cuánto ha avanzado, y eso incluye, por supuesto, la afectación de los ganglios linfáticos axilares. Y el segundo factor que observamos es lo que se describe como la biología o el comportamiento del cáncer, que se define por una serie de puntos. Obviamente, está el estado del receptor, no solo el receptor de estrógeno, sino también el receptor de progesterona; está el grado del tumor y si tenemos pruebas de invasión linfovascular. Un punto realmente importante es lo que, a menudo, describimos como Ki-67, un marcador que indica la proliferación del cáncer: si se trata de un cáncer de crecimiento rápido o no, y que también se relaciona con si es un cáncer de tipo luminal A o luminal B. Por último, y cada vez más en los últimos años, también hemos incorporado perfiles de expresión génica, que son una forma novedosa e independiente de evaluar el comportamiento o la biología de los cánceres. Pero todo se reduce a esos 2 puntos: el estadio y la biología del cáncer.

Dra. Rugo:

Eso es muy interesante. Creo que estos factores son realmente importantes en la comprensión de la biología, y creo que nos ayudan a entender qué pacientes deben recibir hormonoterapia sola, quimioterapia y hormonoterapia, y ahora, también, a analizar qué pacientes deben recibir el inhibidor de CDK4/6, abemaciclib. ¿Considera que conocer Ki-67 es importante a la hora de tomar esas decisiones?

Pienso que Ki-67 es uno de los marcadores importantes, y creo que todos sabemos desde hace muchos años que un cáncer con un índice de proliferación muy bajo es menos preocupante en cuanto a la agresividad que un cáncer positivo para receptores hormonales con un índice de proliferación de Ki-67 del 40 o del 50 %. Ahora, en cuanto al uso de abemaciclib, obviamente, hay otro criterio asignado a Ki-67, que era la cohorte adicional en el registro amplio de estudio. Esa cohorte demostró, en consonancia con otras cohortes de riesgo, que las pacientes se benefician del tratamiento con inhibidores de CDK4/6 y abemaciclib como adyuvante. Pero es un marcador específico, diferente y adicional que, por lo tanto, debe formar parte de nuestra evaluación habitual, en mi opinión, porque define a un grupo adicional de pacientes a las que, de otro modo, no se les ofrecería hormonoterapia con inhibidores de CDK4/6 en esta situación.

Dra. Rugo:

Es un muy buen punto. ¿Utilizan los perfiles de expresión génica para decidir sobre el uso de quimioterapia y abemaciclib en pacientes

con cáncer de mama en etapa temprana positivo para HR y negativo para HER2?

Dr. Schmid:

Excelente pregunta. Obviamente, los perfiles de expresión genómica forman parte de la atención habitual en la mayoría de los países, incluso en el Reino Unido, a la hora de decidir si se ofrece o no quimioterapia adyuvante a una paciente y, conforme a los datos de otros países, probablemente evitamos que un tercio de las pacientes reciban quimioterapia en función de un perfil genómico favorable. Lo que no hacemos por el momento, porque no tenemos los datos del estudio monarchE, por ejemplo, es utilizar un ensayo genómico de mayor riesgo en una paciente que, de otro modo, no cumpliría los criterios según el estudio de registro para abemaciclib. Pero es muy tentador, ¿verdad? Si una paciente tiene Ki-67 del 18 % y 2 ganglios linfáticos como un tumor de 3,5 centímetros, es de grado 2, pero hay un ensayo genómico de alto riesgo. Creo que todos estaremos de acuerdo en que es muy tentador extrapolar los datos, porque es muy probable que el comportamiento sea el mismo que el de las pacientes tratadas en el ensayo monarchE. Sin embargo, no creo que las normas y los reglamentos de los distintos países lo permitan. Desde un punto de vista biológico, diría que indudablemente podría tener sentido.

Dra. Rugo:

Sí, ese es un muy buen punto, y creo que es bastante tentador en este momento, porque sabemos que esas pacientes tienen un riesgo mayor, y eso trae a colación otro punto muy importante también: el Ki-67 que obtenemos de nuestros patólogos y los ensayos genómicos no siempre concuerdan.

Así que vemos cierta heterogeneidad. Como probablemente sabe, a veces, un tumor que tiene un Ki-67 alto tiene una puntuación baja, o al revés, así que puede ser bastante complicado decidir. No estoy segura de si utilizamos la invasión linfovascular como punto de decisión final para las opciones de tratamiento. Creo que ha sido muy interesante hablar con usted sobre este tema, y pienso que nos da una buena base para avanzar y hablar sobre el uso de los inhibidores de CDK4/6 con la hormonoterapia en el cáncer de mama positivo para HR y negativo para HER2. Ese es el Capítulo 2. Estén atentos a los próximos contenidos.

CAPÍTULO 2

Dra. Rugo:

Bienvenidos nuevamente. Estábamos hablando de la estratificación del riesgo en el cáncer de mama precoz positivo para HR y negativo para HER2. Ahora, hablaremos del uso de inhibidores de CDK4/6 en dichas pacientes. Dr. Schmid, ¿podría empezar hablando de los ensayos PENELOPE-B y PALLAS sobre el cáncer de mama precoz positivo para HR y negativo para HER2?

Dr. Schmid:

Muchas gracias. Se trata de 2 ensayos importantes de fase 3, en los que hemos obtenido los datos del criterio de valoración primario. En el ensayo PENELOPE-B... En ambos ensayos se utilizó el inhibidor de CDK4/6, palbociclib, como adyuvante en pacientes que, por lo demás, habían completado la quimioterapia y el tratamiento local del cáncer de mama positivo para receptores hormonales y negativo para HER2 o con HER2 bajo. Hay diferencias sutiles entre los ensayos. En el ensayo PENELOPE-B se utilizó un concepto que, de hecho, es muy eficaz en la enfermedad positiva para HER2 y en la enfermedad triple negativa, y suponía un tratamiento para aquellas pacientes que habían recibido quimioterapia preoperatoria neoadyuvante, que no habían tenido una respuesta óptima, que tenían cáncer residual y que, por lo tanto, se clasificaban como pacientes de mayor riesgo. Luego, a las pacientes del ensayo PENELOPE-B se les administró un tratamiento con el inhibidor de CDK4/6, palbociclib —que se administra 3 semanas consecutivas y luego se suspende 1 semana— junto con hormonoterapia. En el ensayo PALLAS, se utilizó una estrategia ligeramente diferente y, una vez más, se trata de pacientes con ciertos factores de riesgo que habían completado la gestión de etapa temprana de la enfermedad —gestión local, así como quimioterapia— y a las que luego se ofreció hormonoterapia con o sin palbociclib durante más de 2 años.

Lamentablemente, los resultados de ambos ensayos fueron decepcionantes. En ninguno de esos ensayos se observó beneficio alguno al añadir palbociclib a la hormonoterapia estándar en términos de reducción del riesgo de recidivas.

Dra. Rugo:

Muchas gracias. Ha realizado un magnífico resumen de estos 2 ensayos y, efectivamente, fueron decepcionantes. A mí me fascina, porque, en monarchE, del que hablaré ahora, se hicieron grandes esfuerzos por incluir a pacientes que tuvieran un riesgo alto de recidiva temprana. Así pues, pensamos que la enfermedad positiva para receptores hormonales es un cáncer con una historia natural muy larga, con recidivas que duran más de 20 años, y aproximadamente el 50 % de las recidivas se producen luego de 5 años. Pero sabemos que hay mucha heterogeneidad, como comentamos en el Capítulo 1, y monarchE se diseñó para captar a aquellas pacientes que tenían el riesgo más alto en los primeros 5 años, a partir de datos de otros ensayos, incluidos los datos del grupo cooperativo HICAM. De manera que se incluyeron 5637 pacientes con características de riesgo específicas. Casi todas las pacientes (el 91 %) pertenecían a la Cohorte 1 —4 o más ganglios axilares afectados, o de 1 a 3 ganglios afectados y enfermedad de grado 3 como mínimo— o un tumor de 5 centímetros o más. Y puesto que, como ya sabe, hacía mucho que nos interesaba Ki-67, había una segunda cohorte, que representaba el 9 % de la población, que tenía de 1 a 3 ganglios afectados y ninguno de los otros factores. Entonces, de grado 1 a 2 y con un tamaño de tumor inferior a 5 centímetros, pero con Ki-67 confirmado del 20 % o superior. Estas pacientes recibieron hormonoterapia estándar durante 5 años y se distribuyeron de forma aleatoria para recibir abemaciclib durante 2 años, 150 miligramos, dos veces al día, con su hormonoterapia, o solo hormonoterapia. Creo que, con el entorno metastásico, aprendimos

que no podemos realizar un tratamiento ciego de las pacientes, ya que los efectos secundarios son muy evidentes. Por lo que el seguimiento más reciente de este estudio es bastante sorprendente. El seguimiento promedio se situó en 42 meses, y hay análisis de referencia de 4 años. En comparación con las 2 primeras presentaciones que generaron la primera aprobación de abemaciclib en este contexto, ahora, todas las pacientes han dejado de tomar abemaciclib, lo que me parece realmente importante. Y lo que resulta sumamente sorprendente de estos datos nuevos es que, en la población total de pacientes, no solo hay una mejora en la supervivencia libre de enfermedad invasiva y en la supervivencia libre de recidiva a largo plazo, sino que la diferencia parece ampliarse con el tiempo. Así que, si se piensa en el hecho de que hay 2 años más en este análisis de referencia, y todo el mundo ha dejado el abemaciclib... Si se compara la diferencia —es decir, 2,8 % a los 2 años, 4,8 % a los 3 años, y ahora 6,4 % para la IDFS a los 4 años — lo mismo ocurre con el criterio de valoración más importante, al menos para los oncólogos, que es la supervivencia sin recidiva a largo plazo, donde la diferencia es ahora del 5,9 % frente al 2,5 y el 4,1 % a los 2 y 3 años correspondientemente. Así que es muy destacable.

Y, en los subgrupos ya citados, realmente no hubo diferencia en cuanto al beneficio de abemaciclib cuando se observó a las pacientes según el grado del tumor, el tamaño del tumor; también es importante que las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, y las mujeres mayores y jóvenes parecen beneficiarse por igual. Incluso, si nos fijamos en etapa temprana frente a etapas posteriores, había una cantidad razonable de pacientes de ascendencia asiática, y esas pacientes se beneficiaron tanto como las pacientes caucásicas, lo cual es importante porque la toxicidad podía llegar a diferir entre los distintos subgrupos étnicos y raciales. Del mismo modo, la proporción de riesgo mejoraba a medida que se pasaba de los dos primeros años (año 2 y 3) y del año 3 en adelante, que se evaluó ahora. Por supuesto, en este ensayo también interesa la supervivencia global, pero aún es bastante pronto y, afortunadamente, esa es la historia común de la enfermedad positiva para receptores hormonales, y ahora, incluso cuando se producen metástasis, disponemos de cada vez más tratamientos para ofrecer que mejoran la supervivencia. Pero, como análisis interesante, en la última actualización de monarchE en San Antonio en 2022, hubo menos pacientes con enfermedad metastásica en el grupo de abemaciclib. Es muy interesante. Solo las pacientes vivas con metástasis, una cantidad mucho menor de pacientes, 100 pacientes menos que las pacientes que recibieron abemaciclib. Realmente interesante. Hubo un gran problema con la FDA, sobre la aprobación inicial. La FDA de EE.UU. aprobó el abemaciclib solo para las pacientes que tenían un Ki-67 del 20 % o superior, algo con lo que ninguno de los grupos de directrices consensuadas estaba de acuerdo, porque parecía que el beneficio se obtenía en todo el ensayo, y la cohorte 1 (el 91 % de las pacientes) quedaba excluida debido al Ki-67 o las características del tumor.

Así pues, el resultado de la última actualización es realmente importante. El Ki-67 es claramente un factor de pronóstico. Estos son los mejores datos que hemos obtenido de que Ki-67 es un factor de pronóstico. Pero no predice el beneficio de abemaciclib. Pacientes con un Ki-67 bajo o alto se beneficiaron casi por igual, lo que es sumamente importante, y demuestra que no es el único criterio adecuado para seleccionar a las pacientes. Por ende, según esta información actualizada, la USFDA modificó efectivamente la indicación de abemaciclib y la amplió, de modo que ahora está aprobado en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana positivo para HR y negativo para HER2, con afectación positiva de ganglios y riesgo alto de recidiva, administrado durante 2 años. El riesgo alto se define por protocolo, y eliminaron el requisito de un Ki-67 del 20 % o superior. Ahora, esta nueva ampliación está en consonancia con las directrices de ASCO, las directrices de ESMO y las recomendaciones de todo el mundo, así como las directrices de NCCN, que utilizan el protocolo. Debo decir que la FDA no dejó claro si la paciente aún podía recibir abemaciclib aunque no cumpliera las características del tumor, pero sí tuviera Ki-67 del 20 % o superior (es decir, de 1 a 3 ganglios afectados y un Ki-67 del 20 % o superior).

Creo que lo último de lo que hay que hablar es la seguridad. No se produjeron eventos de seguridad adicionales en las pacientes que dejaron de tomar abemaciclib, lo que es realmente alentador.

Es importante tener en cuenta que, si se combina abemaciclib con tamoxifeno, hay un aumento de tromboembolia venosa, por lo que se debe tener precaución. Y que el aumento con los inhibidores de la aromatasa es mucho menor. La diarrea es la reacción adversa más frecuente. Se produce al principio y disminuye con el tiempo, a medida que se reduce la dosis y las pacientes aprenden a tolerarla. También hay un ligero aumento de las transaminasas. Pero normalmente se controla fácilmente, y no fue motivo para interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, los datos son muy buenos, y es interesante observar esta diferencia. Dr. Schmid, ¿tiene algo que añadir?

Dr. Schmid:

Creo que hay muy, muy poco que agregar a este panorama completo. Lo que me pareció especialmente interesante e impresionante es el hecho de que el beneficio absoluto parece aumentar con el tiempo. El tercer punto que ha mencionado sobre la seguridad... Una vez más, con la experiencia del mundo real, y ahora que todos nosotros usamos esta combinación cada vez más en la práctica clínica, está claro que, a pesar del perfil de seguridad distinto, en realidad, las pacientes toleran relativamente bien este tratamiento, y muchos de los efectos secundarios pueden, de hecho, mejorar con el tiempo. Por ejemplo, podemos observar los efectos secundarios gastrointestinales que ha mencionado. A menudo, vemos que, tras un período determinado, las pacientes adaptan su estilo de vida y el uso de otros medicamentos. Por experiencia, solemos ver una mejora a los 3, 6 o 12 meses, y la incidencia de los efectos secundarios gastrointestinales disminuye considerablemente.

Dra. Rugo:

Sí, son datos muy alentadores. ¿Podría describirnos brevemente el ensayo en curso cuyos resultados estamos esperando, el ensayo

NATALEE?

Dr. Schmid:

El ensayo se centra predominantemente en pacientes en estadio 2 con factores de riesgo adicionales, de nuevo, en términos de clasificación, o en pacientes en estadio 3. Nuevamente, se trata de un ensayo con unas 4000 pacientes. Tenemos que esperar los resultados bastante más.

Dra. Rugo:

Sí, creo que es realmente interesante, y la principal diferencia entre NATALEE y los otros 3 ensayos es que ribociclib se administra durante 3 años. Creo que la conclusión importante es que, si vemos un beneficio al principio, cosa que esperamos, ya veremos lo que pasa luego; vamos a tener que hacer un seguimiento de estas pacientes durante mucho tiempo para ver si hay alguna diferencia en el resultado según la duración del tratamiento con inhibidores de CDK4/6. Es realmente emocionante contar con esta opción adicional de tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz de alto riesgo positivo para HR y negativo para HER2, y que cuente con aprobación extendida a varios países. En el Capítulo 3, analizaremos la selección de tratamientos adyuvantes del cáncer de mama precoz positivo para HR y negativo para HER2. Así que sigan atentos.

CAPÍTULO 3

Dra. Rugo:

Bienvenidos nuevamente. Acabamos de hablar del uso de los inhibidores de CDK4/6 con el cáncer de mama positivo para HR y negativo para HER2. Ahora vamos a analizar cómo seleccionar el tratamiento adyuvante en estas pacientes. Empezaremos repasando rápidamente algunas de las directrices clínicas. Hay varias organizaciones internacionales que ofrecen directrices muy útiles, esencialmente pautas para la elección del tratamiento en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana o tardía. ASCO, NCCN y ESMO proporcionan directrices de tratamiento del cáncer de mama precoz positivo para HR y negativo para HER2, asociadas a inhibidores de CDK4/6. ASCO, NCCN y ESMO están fundamentalmente de acuerdo en que el uso de los criterios de elegibilidad para el ensayo monarchE de fase 3, tal y como vimos en el Capítulo 2, son los mejores criterios para seleccionar la elegibilidad. Así que, esencialmente, utilizamos el estado ganglionar de la paciente, el tamaño del tumor, el grado y Ki-67 en conjunto para decidir qué pacientes son las mejores candidatas para recibir abemaciclib en combinación con hormonoterapia. Estas directrices también señalan el aumento del riesgo de tromboembolia venosa cuando se combina abemaciclib con tamoxifeno, y podremos entrar un poco más en detalle cuando analicemos nuestro caso, pero, desde luego, es algo que hay que tener en cuenta si se quiere combinar abemaciclib con tamoxifeno.

Pero creo que esto nos da unas pautas claras a fin de seleccionar a las mejores candidatas para recibir abemaciclib: pacientes que tengan de 1 a 3 ganglios afectados, un tamaño tumoral superior a 5 centímetros, o una histología de grado 3, o un Ki-67 del 20 % o superior; o pacientes con 4 o más ganglios linfáticos axilares afectados. Vamos a analizar un caso y, luego, debatiremos las recomendaciones de las directrices para tratar a la paciente.

Se trata de una mujer de 44 años que presenta un bulto en la mama izquierda y ganglios axilares afectados según palpación. En la biopsia central, el tumor dúctil invasivo presenta un grado 3, ERPR altamente positivo y HER2 superior a 1, negativo según IHQ. El Ki-67 es del 30 % y la aspiración con aguja fina del ganglio axilar muestra una presencia positiva de carcinoma. Tiene una puntuación MammaPrint de 70 genes, que es un riesgo elevado. Recibe quimioterapia neoadyuvante con una respuesta clínica en exploración y en las imágenes, y se somete a cirugía preservadora de la mama con muestreo de ganglios axilares. Se observan 2 centímetros de carcinoma residual, con una celularidad del 20 %. Dos de 6 ganglios dan positivo para carcinoma, con evidencia de efecto del tratamiento. Peter, además de la radioterapia, la supresión de la función ovárica y un inhibidor de la aromatasa, ¿qué haría para tratar a esta paciente que, ahora, viene a consulta posoperatoria?

Dr. Schmid:

Se trata de un caso excelente que sale directamente de la clínica. Creo que esta es una opción, un caso de tratamiento, donde tenemos muchas más alternativas ahora que hace 3 o 4 años. La paciente presenta una enfermedad relativamente ausente y tiene claramente afectados al menos 2 ganglios linfáticos. Eso es después del tratamiento neoadyuvante, y podría haber mayor antes de la quimioterapia neoadyuvante. Así que, incluso sin el Ki-67 del 30%, la paciente ya cumple los criterios del ensayo monarchE y, por lo tanto, en mi opinión, se le debería ofrecer claramente el tratamiento con abemaciclib, junto con la supresión de la función ovárica y un inhibidor de la aromatasa. Ki-67 refuerza el mensaje, pero, independientemente de esto, tal y como se presenta esta situación, habríamos recomendado abemaciclib. En este grupo de pacientes con supresión de la función ovárica, también consideraríamos un inhibidor de la aromatasa; utilizaríamos bifosfonatos. De nuevo, la terapia dirigida a los huesos ha demostrado proporcionar una reducción adicional del riesgo de aproximadamente el 17 %, y creo que es importante, porque no nos fijamos únicamente en las principales mejoras de una única modalidad de tratamiento. Observamos los pequeños beneficios acumulativos que se obtienen con cada modalidad de tratamiento: quimioterapia, hormonoterapia, supresión de la función ovárica, y el inhibidor de la aromatasa más abemaciclib y ácido zoledrónico. Si sumamos todo eso, afortunadamente, el resultado es mucho mejor del que habríamos obtenido, por ejemplo, hace 10 años.

Dra. Rugo:

Sí, creo que es importantísimo. Realmente hemos mejorado los resultados en pacientes con cáncer de mama precoz de alto riesgo positivo para receptores hormonales y negativo para HER2.

Como ya comentamos brevemente en el Capítulo 1, uno de los retos a los que nos enfrentamos en el futuro es cómo mejorar los resultados de las pacientes que parecen tener una enfermedad de riesgo menor, pero que siguen desarrollando metástasis con el paso del tiempo. Puesto que estas metástasis se producen bastante tarde, tenemos que comprender si podemos hacer algo para evitarlas. Por supuesto, se están realizando varios estudios al respecto que analizan el ADN tumoral circulante y determinados factores de riesgo para probar y ampliar la hormonoterapia e incluso cambiarla o incorporar elementos con el paso del tiempo. Pero eso, por supuesto, será en el futuro. Creo que la visión general que ha dado, Peter, es realmente útil, y una de las cosas fundamentales para tratar a dichas pacientes es coordinar los cuidados; esta paciente de mi consultorio clínico constituye un buen ejemplo de lo importante que es la coordinación de los tratamientos entre el oncólogo, el cirujano, el patólogo y el oncólogo de radioterapia, además de otras personas, como el personal que realiza la infusión, las enfermeras o los asistentes médicos. Tampoco hay que olvidar la asistencia social y otros servicios de cuidados paliativos, ya que lidiar con un diagnóstico de cáncer de mama precoz puede resultar muy difícil. El cuidado de los hijos, el trabajo, la familia e incluso el transporte pueden resultar difíciles, por lo que los asistentes sociales desempeñan un papel muy importante a la hora de ayudar a las pacientes.

Como administramos muchas terapias neoadyuvantes, hemos coordinado trabajar de forma estrecha con los cirujanos de mama. En realidad, compartimos el mismo espacio de trabajo que los cirujanos de mama, lo que nos permite hablar detenidamente de las pacientes y coordinar la asistencia, a fin de determinar qué pacientes son las mejores candidatas para el tratamiento neoadyuvante, en lugar de ir primero a cirugía. Considero que ese es el primer aspecto, el más importante, de la coordinación de la atención médica. Luego, el siguiente paso es cuando ya se han tratado a las pacientes, y hay que coordinar con el cirujano para programar la cirugía y ver a las pacientes después de la operación. También trabajamos en estrecha colaboración con los patólogos para estudiar la patología y comprender la celularidad, lo que me parece muy útil al determinar el alcance de la enfermedad o la presencia de la enfermedad en los ganglios linfáticos, cualquier cambio en los marcadores y la forma en que podríamos evaluarlos. También organizamos los comités tumorales multidisciplinares, sumamente importantes, en los que estudiamos el caso de dichas pacientes y analizamos las cuestiones surgen a lo largo del tiempo. Además, trabajamos con los oncólogos radioterapeutas. Yo diría, por parte de oncología médica y la cirugía, que quizás actualmente estén administrando demasiada radioterapia. Hay una serie de ensayos que podrían ayudarnos a entender cuáles de las pacientes que tienen una respuesta positiva al tratamiento neoadyuvante siguen necesitando radioterapia extensa y cuáles no. Pero, en este caso, la paciente tenía ganglios linfáticos residuales, y creo que donde también estamos colaborando con los oncólogos radioterapeutas y los cirujanos es en intentar reducir la cantidad de ganglios linfáticos que extirpamos en la intervención quirúrgica y en permitir que las pacientes se sometan a una cirugía preservadora de la mama, si es posible, en función de diversos factores de riesgo y las preferencias de la paciente.

Asimismo, trabajamos en estrecha colaboración con nuestros psicólogos y psiquiatras, ya que cualquier persona diagnosticada con cáncer de mama precoz atraviesa un momento muy estresante y no es fácil gestionarlo a lo largo del tiempo; queremos que todo el mundo esté en igualdad de condiciones, de modo que se ofrezcan las mismas expectativas a cada paciente. Por lo tanto, supongo que probablemente haya un área en la que trabaje sobre esto en su centro, pero, por supuesto, al trabajar con un patólogo, un aspecto importante, Peter, es intentar comprender los diferentes marcadores que obtenemos, y Ki-67, que mencionamos en los primeros capítulos, es una evaluación fundamental. ¿Puede describirnos cómo trabaja con Ki-67 y el uso de inhibidores adyuvantes de CDK4/6 en el cáncer de mama precoz positivo para HR y negativo para HER2? En el Capítulo 2 hablamos un poco de los eventos adversos, pero ¿podría explicarse sobre cómo busca, como informa a los pacientes y al personal y cómo realiza un seguimiento de las pacientes?

Dr. Schmid:

Creo que está demostrado que Ki-67 puede ser un marcador bastante heterogéneo durante las etapas del cáncer; y, si nos fijamos en los datos antiguos, y algunos de los datos sobre la concordancia de diferentes evaluaciones de Ki-67, creo que, si nos fijamos en la literatura más reciente, Ki-67 es un marcador extremadamente reproducible si se siguen las directrices adecuadas para su evaluación, donde a veces se pueden obtener resultados diferentes si se toman diferentes biopsias del cáncer. Así que un aspecto clave para nosotros, si vemos el cáncer en sí, una vez que se ha extirpado, es que resulta bastante heterogéneo; por eso, a veces, es una consideración que vale la pena: repetir una evaluación de Ki-67 que se acaba de hacer en la biopsia. Pero ya es una práctica rutinaria. En el pasado, ya me parecía un marcador útil, porque nos daba información adicional sobre si las pacientes podían beneficiarse de la quimioterapia o no. Ahora, se ha convertido en un marcador esencial para seleccionar la estrategia endocrina óptima y orientarnos sobre el uso de abemaciclib. En cuanto al control de seguridad que mencionó, Hope, creo que es una curva de aprendizaje para la mayoría de los equipos. Obviamente, todos tenemos una amplia experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben inhibidores de CDK4/6, pero, una vez más, estas pacientes se suelen atender con mucha frecuencia en las clínicas. Tomamos esa misma configuración y la trasladamos a una situación de cáncer de mama precoz, en la que yo seguiría viendo a las pacientes mensualmente y me aseguraría de controlar los posibles efectos adversos y de proporcionar a las pacientes una orientación óptima sobre cómo manejarlos. Según nuestra experiencia, si todo esto se hace bien al principio, en realidad podemos disminuir la frecuencia de las visitas con el tiempo, porque la mayoría de las pacientes se adaptan -si se me permite el término- se adaptan bien a la terapia en 2 o 3 meses, y tanto la frecuencia como la gravedad de los efectos secundarios disminuyen a medida que las pacientes continúan con estos tratamientos. Así pues, en la mayoría de las pacientes no se observan efectos secundarios acumulativos. En realidad, observamos una mejor tolerancia a lo largo del tiempo en la fase inicial de la enfermedad y ajustamos las

trayectorias de las pacientes como mejor convenga.

Dra. Rugo:

Ese es un punto muy importante, y cuando intentamos ofrecer tratamientos nuevos a las pacientes para mejorar los resultados, por supuesto, si ellas no toman el medicamento o no pueden tolerarlo, no obtendremos ninguna mejora en los resultados, y la calidad de vida es realmente importante. Hablamos con muchas pacientes sobre tomarse la mitad de su medicación antidiarreica, sobre todo si comen una ensalada con muchas verduras de hoja, si van a hacer una caminata extensa o cosas así, cuando realmente se quiere prevenir la diarrea. Si salen con más gente, etc. A las pacientes siempre les interesa saber que pueden tomarse la mitad de una pastilla; trabajar desde el principio con las pacientes supone una gran diferencia. Estoy totalmente de acuerdo con usted en que la tolerancia mejora muchísimo con el tiempo, y hace poco que estamos trabajando en las primeras 8 o 12 semanas, por lo que esta conversación es realmente interesante: hablar de la patología, cómo decidir el tratamiento en la etapa temprana, suministrar abemaciclib en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz, comprender bien Ki-67 y qué función tiene con las directrices ampliadas de la FDA y el resto de las directrices que tenemos disponibles. Creo que vale la pena destacar que ahora disponemos de un tratamiento, que se suma a los tratamientos disponibles, y que puede mejorar los resultados y reducir las recidivas a largo plazo en pacientes con cáncer de mama precoz de alto riesgo. Estamos muy entusiasmados de cara al futuro, gracias al próximo estudio y otros criterios de valoración de supervivencia para monarchE, además de la comprensión de la duración óptima de los inhibidores de CDK4/6, aunque me temo que aún tardará varios años. Bueno, ha sido un placer hablar con usted esta mañana, Peter. Ya no nos queda más tiempo hoy, así que quiero agradecer a nuestro público por su atención y agradecerle a usted, Dr. Peter Schmid, por acompañarme y por compartir sus valiosos conocimientos. Fue un placer haber conversado hoy con usted.

Dr. Schmid:

Gracias. Como siempre, ha sido un placer.

Cierre:

Para reclamar sus créditos de CME, complete la prueba posterior y la evaluación.