

Doble bloqueo de HER y terapia endocrina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico



Tapia Marin Marina Walezka, Lopez Velasco Marco Antonio, Llantada López Anabella Rosalía, Gutiérrez Mota Guadalupe Montserrat, Ramírez Padilla Felipe de Jesús, Morgan Villela Gilberto.

CASO CLÍNICO Se trata de paciente femenino de 32 años de edad, sin antecedentes personales patológicos de importancia. AGO: menarca a los 12 años, G3 C2 A1, recibió ACO durante 1 año (2010-2011). AHF: tía materna y bisabuela con cáncer de mama. Acude a para detección oportuna de cáncer de mama en diciembre 2014 con reporte mamográfico BIRADS-5 con microcalcificaciones pleomórficas en CIE tercio medio y posterior, anteriores al musculo pectoral de mama izquierda de distribución segmentaria con orientación hacia el pezón y en mama derecha se encuentra una lesión ovalada, homogénea bien delimitada. En consulta comenta que ocasionalmente se siente ganglios aumentados de tamaño en ambas mamas, no lo relaciona con sus ciclos menstruales. A la exploración paciente en buenas condiciones generales. Mamas sin nodulaciones, 2 ganglios en axila de 1 cm cada uno. Se sugiere mastectomía con biopsia transquirúrgica y linfadenectomía.



SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO 01/01/15 mastectomía bilateral + linfadenectomía izquierda + reconstrucción mamaria derecha, RHP carcinoma ductal invasor en mama izquierda y siete ganglios con metástasis, mastopatía fibroquistica en mama derecha, receptores de estrógenos (+) 90%, receptores de progesterona (+) 5%, HER2 (-). Feb/15 PET reporta nódulo de tiroides, axila y en región retro pectoral izquierdo cadena mamaria interna izquierda. Se inicia AC-T adyuvante en 4 ciclos (doxorubicina + ciclofosfamida x4 y docetaxel x4), en ago/15 se inicia radioterapia. PET-CT nov/15 desaparecen las lesiones de tórax, tiroides con SUV max 5.3 en nódulo hipodenso en el lóbulo derecho de 10 mm, se inicia tamoxifeno 20 mg VO cada 24 horas, sin suspender. En sep/16 mamografía y ecosonograma de mama reportan BIRAD 2. En abr/17 ecosonograma abdominal se encuentra negativo para actividad tumoral. En nov/17 presenta alteración de memoria a corto plazo y ansiedad y vértigo postural. En dic/17 MRI cerebral reporta lesión en región occipital con edema prerilesional se reseca lesión y RHP metástasis de adenocarcinoma ductal RE (+) (+), RP (+) (+), HER 2 (+) (+) (+). 27/12/17 lateralización de la marcha y se programa para gammaknife adyuvante. PET-CT post-gammaknife en ene/18 sistema nerviosa central zona de hipermetabolismo y gliosis, nódulo en tiroides de 10 mm en el lóbulo derecho SUV máx. 4.9, hígado con lesión hipodensa de 9mm en segmento VIII SUV máx. 4.2. Se decide por estos resultados inicia terapia con doble bloqueo de HER y terapia endocrina (bloqueo del eje con análogo de LHRH) y fulvestrant o anastrozol. Se aplica primera dosis de análogo de LHRH (leuprolide [22.5 mg]). 21/02/18 ciclo 1 de doble bloqueo HER con pertuzumab [420 mg] y trastuzumab [300 mg], (2° 26/03/18 y 3° 23/04/18. El 26/04/18 CARIS se reporta (+) para terapia para CDK4 y DK6 y terapias anti-hormonales por lo que se inicia nuevo tratamiento con palbociclib [125 mg VO cada 24 horas por 21 días y descanso 1 semana], letrozol [2.5 mg VO cada 24 horas sin suspender] y continuar con leuprolide. 14/05/18 segunda dosis de leuprolide. jun/18 lesión cercana a línea media en MRI, en jul/18 TAC abdomino-pelvica con respuesta parcial. Ago/18 tercera dosis de leuprolide y se observa progresión a SNC. Después de 4 ciclos completados con palbociclib y letrozol y observar toxicidad (mucositis, neutropenia y trombopenia) posterior a ajustes de dosis (palbociclib a 100 mg), se decide cambiar letrozol por fulvestrant [250 mg amp. IV, aplicar 2 ámpulas días 1, 15 y 28 de primer ciclo y luego mensual] en sep/18 y se aplica quinto ciclo (primero con fulvestrant). Próxima aplicación de leuprolide en nov/18.

DISCUSION DEL CASO La primera línea de tratamiento recomendada para pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (LA/MBC) HR (+) ^(2, 3), incluye tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa como anastrozol, letrozol o exemestano, fulvestrant y palbociclib⁽³⁾. Pero últimamente se han desarrollado resistencias. Los ensayos MONALEESA-2, PALOMA-2 y MONARCH 3 demostraron el beneficio de agregar inhibidores CDK4/6 a la terapia endocrina. Estos resultados se reafirmaron en PALOMA-3 y MONARCH 2, donde se mostró beneficio al agregar un inhibidor de CDK4/6 a fulvestrant en estadios más avanzados. En Estados Unidos y Europa fulvestrant se aprobó para los pacientes HR (+) y HER-2 (-) en LA/MBC en combinación con palbociclib o abemaciclib, para casos de progresión después de terapia endocrina ^(2, 3). En MONARCH 1, abemaciclib mostro un control de la enfermedad de 67%, en pacientes previamente tratados con una media de 5 líneas de tratamiento, y así fue aprobado como monoterapia por la FDA. En Francia una autorización temporal para el uso de palbociclib se otorgó en noviembre 2015, pero solo para utilizarse en mujeres postmenopáusicas HR (+) y HER2 (-) con enfermedad metastásica previamente tratadas con everolimus. En el estudio BOLERO-2 se combinó everolimus con terapia endocrina y proporcionó un beneficio en PFS sin importar el número de líneas previas de tratamiento ⁽¹⁾. Los estudios de fase III Trial 20 y Trial 21 llevaron a la aprobación de fulvestrant pues mostraron que fulvestrant era al menos igual de eficaz que anastrozol en progresión después de previa terapia endocrina. Los resultados de FALCON en PFS indicaron que fulvestrant tiene una eficacia superior (tiempo libre de deterioro clínica mayor que el anastrozol) y que podría considerarse como la opción terapéutica de preferencia y estándar de tratamiento en primera línea para estos pacientes ^(2, 3, 5). En PALOMA-3 se concluyó, que la terapia dual (ya sea palbociclib más fulvestrant o inhibidor de aromatasa (anastrozol o letrozol) muestra una impresionante mejora en la PFS, ya sean vírgenes o resistentes a la terapia hormonal. Se concluye también que en pacientes jóvenes es eficaz adicionar un agonista LHRH (como goserelina) ⁽⁶⁾.

CONCLUSIÓN Fulvestrant se ve menos afectado al mecanismo de resistencia ocasionado por una mutación en ESR1 a comparación de anastrozol. Fulvestrant representa una opción de primera línea con menos toxicidad a comparación de los medicamentos usados en el ensayo clínico PALOMA-2 en el cual se emplea un inhibidor de CDK 4/6 (palbociclib o ribociclib más letrozol vs letrozol en monoterapia) ⁽⁵⁾. La CDK 4/6 frecuentemente esta alterada en los receptores hormonales de canceres de mama y los hace resistentes a terapia endocrina. En el ensayo MONALEESA-3 ⁽⁷⁾ se demostró que en pacientes con etapa clínica avanzada y con tratamiento previo, la combinación de ribociclib con fulvestrant tenía una mayor tasa de supervivencia libre de progresión comparado con fulvestrant en monoterapia.

BIBLIOGRAFIA: (1) du Rusquec, P., Palpacuer, C., Campion, L., Patsouris, A., Augereau, P., & Gourmelon, C. et al. (2017). Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research And Treatment*, 168(2), 559-566. doi: 10.1007/s10549-017-4623 (2) Noguchi, S., Ellis, M., Robertson, J., Thirlwell, J., Fazal, M., & Shao, Z. (2018). Progression-free survival results in postmenopausal Asian women: subgroup analysis from a phase III randomized trial of fulvestrant 500 mg vs anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON). *Breast Cancer*, 25(3), 356-364. doi: 10.1007/s12282-018-0838-8 (3) Robertson, J., Cheung, K., Noguchi, S., Shao, Z., Degboe, A., & Lichfield, J. et al. (2018). Health-related quality of life from the FALCON phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg versus anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *European Journal Of Cancer*, 94, 206-215. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.026 (4) Ellis, M., Bondarenko, I., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasci, L., & Manikhas, A. et al. (2018). FALCON: A phase III randomised trial of fulvestrant 500 mg vs. anastrozole for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals Of Oncology*, 27(suppl_6), doi: 10.1093/annonc/mdw435.04 (5) Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial Robertson, John F R et al. The Lancet. Volume 388, Issue 10063, 2997 – 3005 (6) Iwata, H., Im, S., Masuda, N., Im, Y., Inoue, K., & Rai, Y. et al. (2017). PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy—Safety and Efficacy in Asian Patients. *Journal Of Global Oncology*, 3(4), 289-303. doi: 10.1200/jgo.2016.008318 (7) Slamon, D., Neven, P., Chia, S., Fasching, P., De Laurentis, M., & Im, S. et al. (2018). Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal Of Clinical Oncology*, 36(24), 2465-2472. doi: 10.1200/jco.2018.78.9909