

La combinación de fulvestrant y anastrozol, ¿una nueva alternativa en el cáncer de mama avanzado?

Lucía Carril-Ajuria, Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, luminal, hormono-sensible, fulvestrant, inhibidores de aromatasa, cáncer de mama avanzado

KEYWORDS: *breast cancer, luminal, hormone-sensitive, fulvestrant, aromatase-inhibitors, advanced breast cancer*

Especialidades: Ginecología, Oncología

Enlace revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917258>

ABSTRACT

La hormonoterapia es la piedra angular del tratamiento del cáncer de mama metastásico (CMM) con expresión de receptores hormonales (RRHH+). En pacientes postmenopáusicas, los inhibidores de aromatasa no esteroideos (NSAI) han sido tradicionalmente el tratamiento de elección en primera línea, reservando para una segunda línea el inhibidor de aromatasa esteroideo (exemestano) y el degradador selectivo del receptor estrogénico (fulvestrant). Diferentes estudios han comparado el uso de la combinación de fulvestrant con NSAI frente a NSAI en monoterapia con resultados poco concluyentes¹. En este artículo revisamos el primer estudio positivo, tanto en supervivencia libre de progresión como supervivencia global, para la combinación de fulvestrant y NSAI versus NSAI monoterapia (S0226 trial).

Endocrine therapy remains the gold standard for hormone-receptor-positive advanced breast cancer (ABC). Non-steroidal aromatase inhibitors (NSAI) have traditionally been used as first-line treatment in postmenopausal women, keeping the steroidal aromatase inhibitor (exemestane) and the selective estrogen receptor degrader (fulvestrant) for second-line setting. Different studies have tried to confirm the superiority of the combination of fulvestrant and anastrozole versus anastrozole alone, but the results have been inconclusive. In the present article we review the first positive trial for the fulvestrant and anastrozole combination, both in progression free survival and in overall survival (S0226 trial).

ARTÍCULO

El S0226 es un estudio fase 3, multicéntrico, randomizado, que compara la combinación de fulvestrant y anastrozol (NSAI) frente a anastrozol en pacientes postmenopáusicas con CMM RRHH+.

Se seleccionaron 695 pacientes (350 para la combinación y 345 para monoterapia) tras excluir a aquellas con algún tratamiento con inhibidores de aromatasa (se permitía tamoxifeno) o quimioterapia en el año previo para enfermedad local o avanzada.

Los resultados demostraron un beneficio significativo para supervivencia libre de progresión (SLP), objetivo primario del estudio, con una mSLP de 15.0 meses para la combinación frente a 13.5 meses (HR 0.81, P 0.007). También se cumplió el objetivo secundario de supervivencia global (SG) con una mSG de 49.8 meses frente a 42.0 meses a favor de la combinación (HR 0.82; P 0.03). En el análisis por subgrupos, el mayor beneficio fue para las pacientes no tratadas previamente con tamoxifeno (mSLP 16.7 vs 12.7 meses, HR 0.73; mSG 52.2 vs 40.3 meses; HR 0.73); mientras que en aquellas previamente expuestas no se observaron diferencias significativas entre ambas ramas.

El perfil de toxicidad fue similar en ambas ramas, con una incidencia de efectos adversos grado 3 en torno al 15%, siendo lo más frecuente astenia, artromialgias, sofocos, alteraciones anímicas y gastrointestinales; con una tasa de discontinuación inferior al 5% en ambos grupos.

COMENTARIO

El estudio S0226 confirma la superioridad de la combinación fulvestrant con anastrozol frente a anastrozol en monoterapia en primera línea de CMM RRHH+, a pesar de usar una dosis de mantenimiento de fulvestrant menor a la estándar.

Desafortunadamente estos resultados llegan tarde, ya que los inhibidores de CDK4-6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) en combinación con diferentes “partners” hormonales han ganado la carrera con unas mSLP \approx 27 meses (HR \approx 0.55) y un perfil de toxicidades manejable (PALOMA-2, MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONARCH-3)^{2,3,4,5}.

Aun así, gracias al estudio FALCON y al MONALEESA-3 el fulvestrant no queda fuera de juego en la primera línea de tratamiento; el FALCON apoya su uso en monoterapia especialmente en pacientes sin afectación visceral, y el estudio MONALEESA-3 respalda su uso en combinación con ribociclib en primera línea^{4,6} del CMM RRHH+.

El interés se centra ahora en mejorar nuestro conocimiento sobre los diferentes mecanismos de resistencia a las terapias endocrinas (vía PI3K/AKT/mTOR), reconocer alteraciones potencialmente accionables e identificar biomarcadores predictivos de respuesta⁷.

BIBLIOGRAFIA

1. Tan PS, Haaland B, Montero AJ, Lopes G. A meta-analysis of anastrozole in combination with fulvestrant in the first line treatment of hormone receptor positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013 Apr;138(3):961–5.
2. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast

- cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015 Jan;16(1):25–35.
3. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018 Feb;167(3):659–69.
 4. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465-2472
 5. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Nov 10;35(32):3638–46.
 6. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005
 7. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for *PIK3CA* -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 16;380(20):1929–40.