

## Sumando beneficios con inhibidores de ciclina en cáncer de mama

Flora López López, Oncología Médica. Hospital. 12 Octubre, Madrid.

PALABRAS CLAVE: ribociclib, inhibidores de ciclinas, cáncer de mama, supervivencia global.

KEYWORDS: ribociclib, cyclin-dependet inhibitors, breast cancer, overall survival.

Especialidades: Ginecología, Medicina General, Oncología.

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911149>

### ABSTRACT

Los inhibidores de kinasa dependiente de ciclina (iCDK4/6) se han posicionado de forma consistente en el tratamiento de primera y segunda línea en cáncer de mama recurrente o metastásico con receptores hormonales positivos y Her2 negativo. Diferentes moléculas han conseguido beneficios significativos en supervivencia libre de progresión (SLP) y en tasas de respuestas (TR) pero hasta ahora sin poder demostrar beneficios en supervivencia global (SG). Esta actualización de los datos nos dará mayor información al respecto con mayor tiempo de seguimiento.

Cyclin-dependent kinases inhibitors (iCDK4/6) have consistently positioned in first- and second-line treatment in recurrent or metastatic breast cancer with positive hormone receptors and her2 negative. Several molecules have achieved significant benefits in progression-free survival (PFS) and response rates (RR) but so far without being able to demonstrate benefits in overall survival (SG). This data update will give us more information about it with longer follow-up time.

### ARTÍCULO

Esta publicación es una actualización de los datos del ensayo clínico Monaleesa-3 (fulvestrant + ribociclib vs fulvestrant + placebo) con un tiempo de seguimiento de más de 42 meses y habiendo superado el 75% de los eventos esperados.

Se observa un beneficio en SG a favor del ribociclib (HR 0.72 95% CI, 0.57-0.92) en la población general y se confirma el beneficio mostrado anteriormente en SLP tanto en primera (HR 0.55 95% CI, 0.42–0.72) como en segunda línea (HR 0.57 95% CI, 0.44–0.74). Sin embargo, no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas en SG entre ambos subgrupos.

Se ha realizado un análisis exploratorio por subgrupos no pre especificado que también sugiere mayor beneficio en pacientes de raza blanca (HR 0.68 95% CI 0.52-0.88), europeos o australianos (HR 0.72 95% CI 0.54-0.96) con ECOG 0 (HR 0.67 95% CI 0.48-0.92) sin afectación hepática o pulmonar (HR 0.65 95% CI 0.45-0.93) y con ambos receptores hormonales (RH), estrógenos y progesterona, positivos (HR 0.73 95% CI 0.54–0.98).

## COMENTARIO

Tanto en la publicación previa del primer análisis de los resultados del ensayo clínico Monaleesa-3<sup>1</sup>, como en el estudio de primera línea del Monaleesa-2<sup>2</sup>, se constató el beneficio de ribociclib en combinación con terapia endocrina (fulvestrant o inhibidores de aromataza respectivamente) en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con RH positivos y Her2 negativo en términos de SLP, alcanzando medianas de unos 20-25 meses.

En la presente actualización, no sólo se consigue ampliar esa mediana de SLP (superando los 33 meses), sino que se demuestra beneficio en SG en postmenopáusicas, algo que ya había quedado establecido para la población premenopáusica en el Monaleesa-7 (0.71 95% CI, 0.54 to 0.95)<sup>3</sup>.

Estudios previos con otros inhibidores de ciclina también han mostrado muy buenos resultados, tanto con palbociclib (aunque sin alcanzar beneficio en SG con HR 0.81 95% CI, 0.64 to 1.03)<sup>4</sup> como con abemaciclib (HR SG 0.75 95%CI 0.60-0.94)<sup>5</sup>.

Con estos datos en los que la eficacia queda demostrada, la dificultad radica en la elección del mejor inhibidor para cada paciente atendiendo a las diferencias que existen en el perfil de toxicidad de cada uno. Los esfuerzos actuales se centran en trasladar estas terapias al escenario de la enfermedad precoz con resultados muy prometedores<sup>6</sup>, que retrasarán el potencial inicio de quimioterapia en pacientes con un largo recorrido dentro de su enfermedad oncológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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: 2465-72.
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of firstline ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptorpositive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1541-7.
3. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307-16.
4. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 1926-36.
5. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptorpositive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy — MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019 Sep 29.
6. Prat A, Saura C, Pascual T et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 33–43.