



**Utilizando los últimos datos de ESMO
2020 para optimizar el tratamiento de
pacientes con cáncer de mama
negativo HR+/HER2-**

Transcript from a touchCONGRESS Data Review

ORADORA



DR CATHERINE M KELLY
*Hospital Mater Misericordiae,
Dublín, Irlanda*

Fecha de lanzamiento: 09 diciembre 2020
Fecha de vencimiento de los créditos: 09 diciembre 2021

*Financiado por una solicitud educativa médica
independiente de Eli Lilly.
touchIME ofrece esta actividad.*

Hola, mi nombre es Cathy Kelly. Soy profesora clínica asociada en University College Dublin y oncóloga consultora en el Hospital Mater, y hoy estoy aquí para hablar sobre algunos de los datos que surgieron de ESMO 2020 sobre el tratamiento de pacientes con cáncer de mama negativo para HER2 con receptores hormonales positivos.

Los objetivos de aprendizaje son aplicar estos datos en particular a los inhibidores de CDK4/6 en pacientes con cáncer de mama temprano negativo para HER2 con receptores hormonales positivos y para nuestra práctica clínica, y analizar los datos más recientes sobre los inhibidores de CDK4/6 en pacientes, nuevamente, con cáncer de mama negativo para HER 2 con receptores hormonales positivos, pero con enfermedad avanzada y cómo podrían aportar información para nuestra práctica clínica. También veremos algunos datos que se presentaron sobre los resultados de las pacientes con cáncer que desafortunadamente desarrollaron COVID-19 durante la pandemia de dicha enfermedad.

Objetivos de aprendizaje

- Aplicar datos nuevos y emergentes para inhibidores de CDK4/6 en pacientes con cáncer de mama temprano HR+/HER2- en práctica clínica
- Usar los últimos resultados para inhibidores de CDK4/6 en pacientes con cáncer de mama temprano HR+/HER2- para aportar información a decisiones de tratamiento en práctica clínica
- Revisar datos emergentes en tiempo real sobre el resultado de pacientes con cáncer activo, o con antecedentes de cáncer, que han desarrollado COVID-19 durante la pandemia de dicha enfermedad

Así que analizaremos algunos datos nuevos y emergentes sobre los inhibidores de CDK4/6 en pacientes con cáncer de mama temprano negativo para HER2 con receptores hormonales positivos, luego pasaremos a los casos avanzados y analizaremos algunos datos emergentes sobre los resultados en pacientes con cáncer durante la pandemia de COVID-19.

Descripción general de la presentación

- Datos nuevos y emergentes para inhibidores de CDK4/6 en pacientes con cáncer de mama temprano HR+/HER2-
- Inhibidores de CDK4/6 en pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-
- Datos emergentes sobre los resultados de pacientes con cáncer durante la pandemia de COVID-19

Entonces, ¿qué sabemos hasta ahora sobre el cáncer de mama metastásico negativo para HER2 con receptores hormonales positivos e inhibidores de CDK4/6? Bueno, en realidad, durante los últimos cinco años, los inhibidores de CDK4/6 han cambiado realmente las reglas del juego en nuestro tratamiento primario y posterior para pacientes con enfermedad metastásica. Hemos visto resultados notablemente uniformes en muchos estudios de tratamientos primarios y posteriores, en los que el tratamiento endocrino se ha combinado con los inhibidores de CDK4/6 y son bastante notables en la uniformidad de los beneficios que observamos. Esperábamos con interés la ESMO porque se presentaron los dos primeros estudios preliminares de cáncer de mama que utilizaron inhibidores de CDK4/6 en combinación con la terapia endocrina. Y, como sabrán, hay cuatro estudios. El estudio NATALEE se encuentra actualmente en curso, y los otros tres estudios ya se completaron. De modo que esperamos que PENELOPE se presente más adelante este año. Entonces, en ESMO, presenciamos la presentación por primera vez de los estudios PALLAS y monarchE.

Lo que sabemos hasta el momento en los casos de cáncer metastásico

- Los ensayos de fase III de terapia endocrina (ET) sola en comparación con ET más un inhibidor de CDK4/6 en el tratamiento primario y posterior del cáncer de mama metastásico negativo para HER2 con receptores hormonales positivos (HR+/HER2-) revelan de manera uniforme mejoras en la supervivencia sin progresión (SPS) y una mejora emergente en la supervivencia general
- Uniformidad notable de los resultados independientes del inhibidor de CDK4/6 estudiado
- Los dos primeros ensayos que examinaron la ET adyuvante más un inhibidor de CDK4/6 presentaron resultados en ESMO 2020

La inhibición de la ciclina D-CDK4/6 puede prevenir la progresión del ciclo celular

AKT, proteína quinasa B; AR, receptor de andrógenos; CDK4/6, inhibidores de la quinasa 4/6 dependiente de ciclina; E2F, factor E2; ER, receptor de estrógenos; ET, terapia endocrina; HER, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; HR, receptor de hormonas; MAPK, proteína quinasa activada por mitógenos; mTOR, diana de rapamicina en células de mamíferos; NF-κB, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinasa; PGR, receptor de progesterona; PFS, supervivencia sin progresión; Rb, proteína de retinoblastoma; STAT, transductor de citocinas e inhibidor de la transcripción; Wnt/β-catenina, vía de señalización Wnt; Xarelto, etc.

En cuanto al estudio PALLAS, es un ensayo aleatorizado de fase III de palbociclib adyuvante con terapia endocrina versus terapia endocrina sola en el cáncer de mama temprano HER2 con receptor hormonal positivo. Y el criterio de valoración principal de este ensayo fue la supervivencia sin enfermedad invasiva. Para ser elegibles, las pacientes tenían que tener cáncer de mama negativo para HER2 con receptor hormonal positivo en estadio II o III, tenían que haber completado su quimioterapia y radiación adyuvantes, y estar dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico o dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento endocrino adyuvante. Las pacientes fueron asignadas a grupos al azar para recibir palbociclib durante dos años con una dosis inicial de 125 mg al día durante tres semanas, con una semana sin tratamiento, combinado con tratamiento endocrino, en comparación con el tratamiento endocrino solo; y el tratamiento endocrino podía ser un inhibidor de aromatasa o tamoxifeno más o menos un agonista de LHRH.

PALLAS: un ensayo aleatorizado de fase III de palbociclib adyuvante con terapia endocrina versus terapia endocrina sola para el cáncer de mama temprano HR+/HER2-

Mayer EL, et al.

- Criterio de valoración principal: supervivencia sin enfermedad invasiva

Elegibilidad:

- Cáncer de mama HR+/HER2- en estadio II-III
- Finalización de cirugía anterior, +/- quimioterapia, RT
- Dentro de los 12 me de diagnóstico
- Dentro de los 6 me de haber comenzado tratamiento endocrino adyuvante
- Bloqueo de tumor FFPE entregado

N=5600

Estratificación:

- Estadio (IIA vs IIB/III)
- Quimioterapia (sí vs no)
- Edad (<50 vs >50)
- Región geográfica (Norteamérica vs Europa vs otra)

ALEATORIZACIÓN 1:1

Grupo A
Palbociclib x 2 años (125 mg QD, 3 sem si/1 sem no) + ET*

Grupo B
ET

*Inhibidor de aromatasa o tamoxifeno, +/- agonista de LHRH. ET, terapia endocrina; FFPE, fijado en formalina embebido en parafina; HER, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; HR, receptor de hormonas; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; me, meses; QD, una vez al día; RT, radioterapia; sem, semana. Mayer EL, et al. Ann Oncol. 2020;31(suppl. 4):18A12.

Lo que observamos fue que en una mediana de seguimiento de 23,7 meses no hubo diferencias significativas en la enfermedad invasiva en la supervivencia sin enfermedad invasiva de tres años o en la supervivencia si recurrencia a distancia. Entonces, si observamos la supervivencia sin enfermedad invasiva para el grupo de estudio, fue del 88,2 % en comparación con el 88,5 %, por lo que no hay diferencia. Y, en cuanto a la supervivencia sin recurrencia a distancia, fue exactamente igual en ambos grupos; 89,3 en el grupo de palbociclib versus 90,7 en el grupo de tratamiento endocrino solo. De modo que en este ensayo no se logró el criterio de valoración y fue un estudio negativo.

PALLAS: Criterio de valoración primario supervivencia sin enfermedad invasiva

Mayer EL, et al.

- Con una mediana de seguimiento de 23,7 meses, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento ni en la iDFS ni en la DRFS a los 3 años.

iDFS

DRFS

CI, intervalo de confianza; DRFS, supervivencia sin recidiva a distancia; ET, terapia endocrina; HR, tasa de riesgo; DRFS, supervivencia sin enfermedad invasiva. Mayer EL, et al. Ann Oncol. 2020;31(suppl. 4):18A12.

En cuanto a la seguridad y tolerabilidad, todos tenemos mucha experiencia en el uso de palbociclib en casos metastásicos, por lo que no hubo nuevas señales de seguridad ni nuevos eventos adversos que no hayamos abordado. Entonces, como era de esperar, la neutropenia, la leucopenia y la fatiga fueron los eventos adversos más comunes.

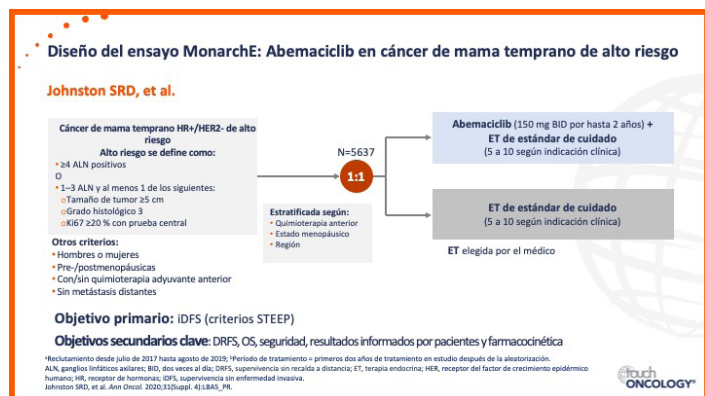
PALLAS: Seguridad y tolerancia, incidencia de eventos adversos ≥15 %

Mayer EL, et al.

AE	Palbociclib + ET (n=2840)			ET (n=2903)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Cualquier AE	59,4	66,8	5,6	88,5	13,8	0,8
Neutropenia	82,9	57,0	4,3	4,8	0,4	0,0
Leucopenia	54,6	29,7	0,5	7,3	0,1	0,0
Fatiga	40,5	2,1	0,0	18,8	0,3	0,0
Artralgia	34,9	1,1	0,0	41,6	1,1	0,0
URTI	28,3	1,1	0,0	15,6	0,1	0,0
Sofoco	24,4	0,2	0,0	28,9	0,2	0,0
Anemia	23,4	0,5	0,0	5,4	0,1	0,0
Trombocitopenia	21,4	0,9	(n=1) 0,0	1,7	0,0	0,0
Náuseas	19,1	0,3	0,0	8,3	0,1	0,0
Alopecia	17,5	0,0	0,0	5,0	0,0	0,0
Diarrea	16,5	0,7	0,0	5,0	0,2	0,0
Dolor de cabeza	15,3	0,2	0,0	11,1	0,2	0,0

Los eventos adversos a causa del tratamiento surgieron en un 99,4 % de las pacientes del grupo de Palbociclib + ET y en el 88,6 % del grupo de ET sola. AE, evento adverso; ET, terapia endocrina; URTI, infección del tracto respiratorio superior. Mayer EL, et al. Ann Oncol. 2020;31(suppl. 4):18A12.

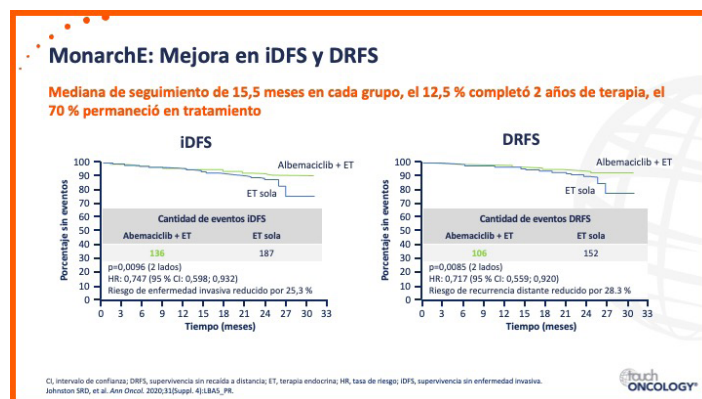
Ahora, en cuanto al estudio monarchE, que es muy similar en cuanto al diseño. Nuevamente, se trata de un estudio de fase III muy amplio; en ambos estudios, PALLAS y monarchE, participaron más de 5000 pacientes. Y nuevamente, este ensayo incorporó pacientes con cáncer de mama temprano de alto riesgo negativo para HER2 con receptores hormonales positivos. En este estudio, el riesgo alto se definió como tener 4 o más ganglios linfáticos positivos o bien uno a tres ganglios linfáticos positivos pero tumores grandes, es decir, tumores de más de 5 cm, grado III o Ki-67 alto, es decir, más del 20 %. Las pacientes de este estudio fueron asignadas al azar a grupos que recibieron abemaciclib en dosis de 150 mg dos veces al día durante un máximo de dos años o tratamiento endocrino estándar durante cinco a diez años según esté clínicamente indicado en comparación con el tratamiento endocrino estándar. Y, al igual que con el tratamiento endocrino del estudio PALLAS, en ambos estudios se utilizó generalmente IA, pero las pacientes podrían haber recibido IA o tamoxifeno más o menos un agonista de LHRH, y tanto las mujeres pre- como posmenopáusicas fueron elegibles para estos estudios. Y el criterio de valoración principal fue la supervivencia sin enfermedad invasiva.



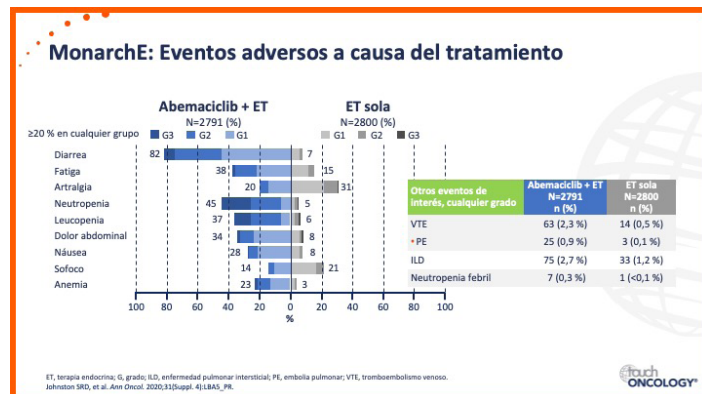
A diferencia del estudio PALLAS, con una mediana de seguimiento de 15,5 meses, observamos una mejora en la supervivencia sin enfermedad invasiva y una supervivencia a distancia sin recaídas. Y es bastante notable que solo el 12,5 % de las pacientes de este estudio hayan completado sus dos años de terapia. El 70 % permanece en tratamiento, pero en esta etapa temprana hemos observado esta mejora tanto en la supervivencia sin enfermedad invasiva como en la supervivencia sin recaída a distancia.

Entonces, ¿cuál fue la diferencia? En términos absolutos, equivale aproximadamente a una diferencia del 3,5 % o una reducción del riesgo relativo del 25 % en la supervivencia sin enfermedad invasiva, y aproximadamente el 28 % para la supervivencia sin recaída a distancia. Y pudimos ver que el estudio monarchE se publicó de manera simultánea con esta presentación, de modo que se publicó en el JCO junto con un excelente editorial de Antonio Wolff. Y podemos ver que en este estudio tenemos más detalles. En cuanto a PALLAS, lamentablemente aún no lo hemos visto publicado, por lo que esperamos obtener muchos más detalles en las próximas semanas. Pero podemos ver en monarchE que este beneficio surgió de manera temprana, en alrededor de 9 a 12 meses. De modo que en ESMO, e incluso antes, todos nos preguntábamos: "Estos son dos estudios muy similares,

¿por qué uno es negativo y otro positivo?" Llegaremos a eso en un segundo.



En cuanto a los eventos adversos, como se esperaba, la diarrea por abemaciclib fue el evento adverso más común, particularmente al principio del tratamiento, pero fue manejable con loperamida. Hubo muy pocos eventos adversos de grado III para la diarrea. En cuanto a eventos de interés, la tromboembolia venosa fue mayor en un 2,3 % en el grupo de abemaciclib en comparación con el grupo de solo tratamiento endocrino, y la enfermedad pulmonar intersticial en un 2,7 % en comparación con un 1,2 %. Curiosamente, hubo menos sofocos y artralgias. Se informaron menos artralgias y sofocos en el grupo de abemaciclib, algo que resulta interesante y que seguiremos con el paso del tiempo.



Entonces, ¿por qué fueron contradictorios estos resultados? En la sesión presencial, donde se presentó el estudio monarchE, el comentarista George Sledge hizo un muy buen resumen de ambos estudios y compartió sus reflexiones sobre ellos. Pero, básicamente, algunas de las razones de las contradicciones en estos dos estudios sería, en primer lugar, las características de la paciente, y parece que monarchE reclutó pacientes de mayor riesgo. De modo que hubo más pacientes en estadio II en PALLAS en comparación con monarchE, y luego, si se considera a esas pacientes en estadio III de muy alto riesgo, alrededor del 49 % estaban en estadio III en PALLAS. Y luego, cuando se observa el desglose en la publicación de JCO de monarchE, aproximadamente el 75 % de las participantes están en etapa III, por lo que se trata de una población de mayor riesgo en monarchE y también una selección no solo basada en la etapa anatómica sino también en la biología. Y luego, algo que resulta alarmante, y esto será algo en lo que se profundizará con más detalle durante las próximas semanas, se debe considerar la diferencia en

las tasas de interrupción temprana de los medicamentos. El 42 % de las pacientes de PALLAS interrumpieron el fármaco antes de los dos años, en comparación con el 17 % en el estudio monarchE. Así que existe una gran diferencia y probablemente sea una de las razones por las que estos ensayos son contradictorios. Además, sabemos que, especialmente para estas mujeres de alto riesgo, existe un alto riesgo tanto al principio como más tarde de recaída posterior, por lo que más allá de los cinco años, y realmente para este grupo de pacientes con este tipo de enfermedad con receptores de hormonas positivos, es esencial un seguimiento más prolongado para observar cómo siguen y si habrá un impacto de los inhibidores de CDK4/6 en la recaída tardía. De modo que definitivamente se requiere un seguimiento más prolongado y todos estaremos observando esto muy de cerca.

¿Por qué resultados contradictorios?

Algunas posibilidades:

	PALLAS (palbociclib) ¹	MonarchE (abemaciclib) ²
Características de las pacientes (estadio del tumor)	IIA 18 % IIB 34 % IIC 49 %	IIA 12 % IIB 14 % IIIA 37 % IIB 4 % IIC 34 %
Discontinuación temprana del fármaco	42 %	17 %
Mediana de seguimiento	23,7 meses	15,5 meses

75 %

1. Mayer EL, et al. Ann Oncol. 2020;31(Suppl. 4):18A32. 2. Johnston SB, et al. Ann Oncol. 2020;31(Suppl. 4):18A5. PR.

En cuanto al estudio monarchE, logró su criterio de valoración y mejoró la supervivencia sin enfermedad invasiva de tres años y la supervivencia sin recurrencia a distancia para estas mujeres de alto riesgo. El ensayo está en conflicto con PALLAS, pero posiblemente esto se deba a la mayor proporción de pacientes con enfermedad de alto riesgo y los autores de este estudio admiten que estaban tratando de orientar el estudio a aquellas mujeres de alto riesgo que tienen resistencia endocrina, que tendrán una recaída y observamos que tendrán una recaída en el primer año más o menos. Otra razón por la que no se incluyeron en la diapositiva, pero se sugirieron o destacaron también en el editorial asociado de monarchE, es que la obtención de imágenes antes de la elegibilidad para este ensayo no era obligatoria en los protocolos. Entonces, Antonio Wolff, que escribió el editorial asociado junto con el estudio monarchE, sugiere que tal vez haya algunas pacientes aquí que tienen enfermedad metastásica subclínica asintomática, y nuevamente esa es una posibilidad. Por lo tanto, tendremos más información en las próximas semanas, cuando PALLAS se publique en su totalidad y luego, ciertamente, espero con ansias los resultados del estudio PENELOPE. Y recordarán que el estudio PENELOPE asignó al azar a mujeres que tenían enfermedad residual tras quimioterapia neoadyuvante a grupos que recibieron palbociclib más una hormona versus tratamiento hormonal estándar, y las pacientes recibieron palbociclib durante un año. Así que será interesante, y fue un estudio doble ciego controlado con placebo que se espera que se presente en San Antonio. Y, de ambos estudios, hay un amplio biorrepositorio de muestras de tejidos que será un recurso invaluable para futuras investigaciones.

Resumen

- Se necesita un seguimiento más prolongado para ambos estudios
- En monarchE, la ET más abemaciclib dieron como resultado mejor iDFS y DRFS a 3 años en EBC de alto riesgo
- MonarchE presenta una contradicción con los resultados de PALLAS que revelaron que el agregado de palbociclib a la ET no significó una mejora de la iDFS o DRFS
- Las posibilidades sugeridas para explicar los resultados contradictorios incluyen una mayor proporción de pacientes de alto riesgo, y menos pacientes que suspendieron el fármaco del estudio en monarchE en comparación con PALLAS
- Se proporcionará más información cuando PALLAS se publique en su totalidad, y con los estudios en curso (NATALEE) o los estudios completados que deben presentarse (PenelopeB)
- El amplio biorrepositorio de muestras asociadas con ambos estudios será un recurso invaluable para futuras investigaciones.

DRFS, supervivencia sin recaída a distancia; EBC, cáncer de mama temprano; ET, terapia endocrina; iDFS, supervivencia sin enfermedad invasiva.

Ahora, pasando a los casos de cáncer de mama avanzado, sabemos que hemos tenido los estudios PALOMA, MONALEESA y MONARCH que revelan mejoras bastante asombrosas en la supervivencia sin progresión en la enfermedad metastásica primaria con receptores hormonales positivos y también, como dije, algunos de estos ensayos revelan mejoras en la supervivencia general. Tuvimos otro estudio de tratamiento primario para un cáncer de mama avanzado negativo para HER2 con receptores hormonales positivos sensible a hormonas, el estudio FLIPPER, que fue realizado por el grupo español en colaboración con Cancer Trials Ireland. Se trata de un estudio de fase II, y este fue el primer análisis de los resultados de este estudio. Las pacientes posmenopáusicas fueron asignadas al azar a grupos que recibieron fulvestrant más placebo versus fulvestrant más palbociclib. El criterio de valoración principal de este estudio fue la supervivencia sin progresión en un año, y la supervivencia media sin progresión fue un criterio de valoración secundario.

Diseño del estudio GEICAM/2014-12 (FLIPPER): Estudio multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase II, de grupos paralelos

Albanell J, et al.

1. Posmenopáusica
2. HR+/HER2- MBC
3. Enfermedad endocrina sensible
 a. Recaída después de ET adyuvante < 5 años e intervalo sin enfermedad > 12 meses
 b. enfermedad metastásica de novo
4. ECOG PS 0-2
5. Ausencia de terapia anterior para MBC

N=189

Estratificación:
 • Metástasis visceral vs no visceral
 • Aparición de la enfermedad al ingresar al estudio: metastásica de novo vs recurrente

ALEATORIZACIÓN 1:1

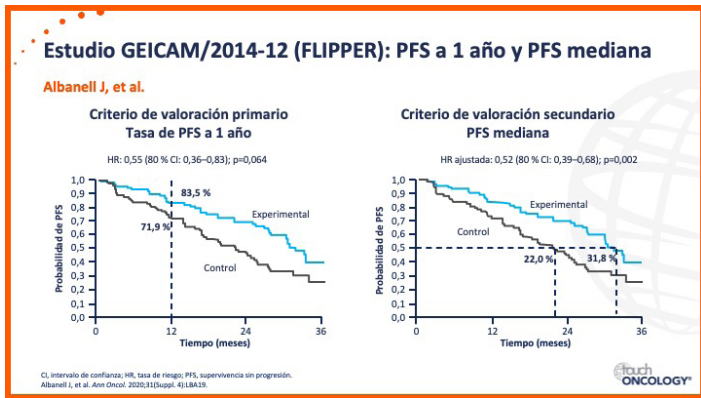
Grupo experimental: Fulvestrant + palbociclib n=94

Grupo de control: Fulvestrant + placebo n=95

- Fulvestrant: 500 mg en los días 1 y 15 del ciclo 1 y luego una vez cada 28 días
- Palbociclib/placebo: 125 mg, 3 semanas sí/1 semana no, q28 días
- Tratamiento hasta progresión objetiva de la enfermedad, deterioro sintomático, toxicidad inaceptable, muerte o retiro del consentimiento

ECOG PS, estado de desempeño del Grupo de Oncología Cooperativa del Este; ET, terapia endocrina; HR, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; HR, receptor de hormonas; MBC, cáncer de mama metastásico.

De modo que, en consonancia con estudios previos, la supervivencia sin progresión en un año favoreció el agregado de palbociclib a fulvestrant y fue del 83,5 % en comparación con el 71,9 %. Y, en cuanto a la mediana de supervivencia sin progresión, la mejora fue de aproximadamente 10 meses, con un valor de 22 meses en el grupo de control con placebo y fulvestrant frente a casi 32 meses en el grupo de palbociclib y fulvestrant. Por lo tanto, existen índices de riesgo tanto para el criterio de valoración principal como para el secundario de alrededor de 0,55 y 0,52 respectivamente.



Como a eventos adversos, están en consonancia con lo que hemos visto anteriormente: neutropenia, leucopenia y algo de fatiga.

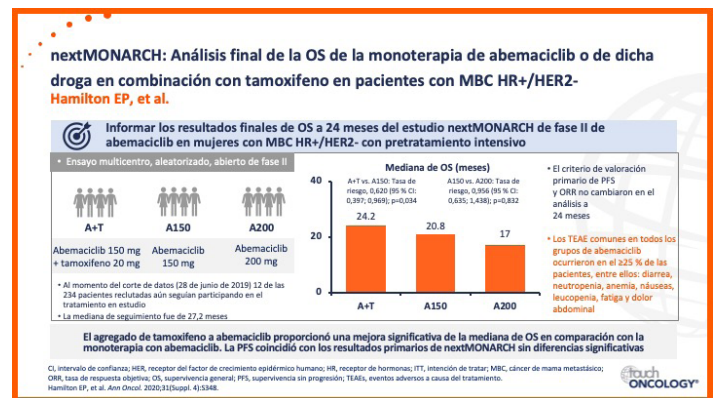
Estudio GEICAM/2014-12 (FLIPPER): Eventos adversos

Albanell J, et al.

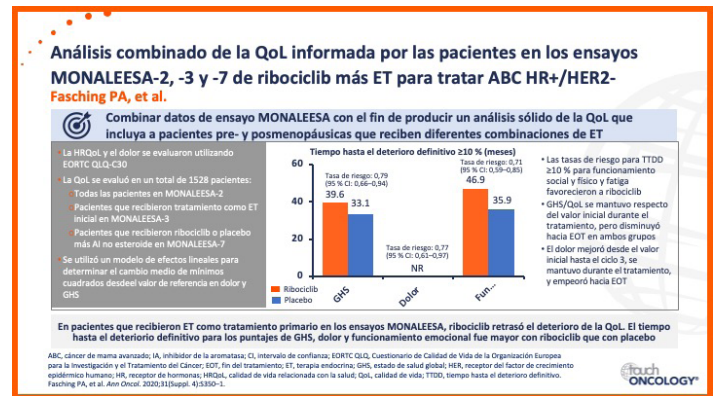
	Fulvestrant + palbociclib* (n=94)	Fulvestrant + placebo (n=95)
Eventos adversos (%)	30,0	36,9
• Relacionados	89,4	62,1
• Causantes de la discontinuación de palbociclib/placebo	15,6	0,0
• Causantes de la discontinuación de todas las drogas del estudio	4,3	4,2
Eventos adversos graves (%)	26,6	20,0
• Relacionados	3,2	2,1
• Causantes de la discontinuación de la droga del estudio	3,2	2,1
Muertes durante el tratamiento en estudio[†] (%)	2,1	0,0
• Relacionadas	0,0	0,0
Eventos adversos relacionados más frecuentes (%)		
Grado hematológico 3-4		
• Neutropenia	68,1	0,0
• Leucopenia	26,6	0,0
• Linfopenia	14,9	2,1
• Anemia	3,2	0,0
Grado no hematológico 2-4		
• Fatiga	12,8	5,3
• Diarrea	3,2	2,1
• Constipación	3,2	1,1
• Aumento de la alanina aminotransferasa	3,2	0,0

[†] 3 eventos de neumonía informados (dos de grado 1, uno de grado 3) y 2 eventos de tromboembolia (uno de grado 1, uno de grado 3); ^{††} muertes dentro de los 30 días de la última dosis.
Albanell J, et al. Ann Oncol. 2020;31(suppl. 4):18A15.

NextMONARCH fue otro estudio presentado en ESMO 2020, y vimos el análisis final de supervivencia general de una monoterapia con abemaciclib o en combinación con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama metastásico negativo para HER2 con receptores hormonales positivos. Y en este ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de fase II, las pacientes fueron asignadas al azar a grupos que recibieron abemaciclib más tamoxifeno y abemaciclib a 150 mg, a abemaciclib 150 mg o bien a abemaciclib 200 mg. La mediana de seguimiento ahora es de 27,2 meses. El criterio de valoración principal de este estudio fue la supervivencia sin progresión y las tasas de respuesta objetiva, y no han cambiado en este análisis de 24 meses. Pero lo que estamos viendo en cuanto a la mediana de supervivencia general es que hay una mejora para abemaciclib más tamoxifeno en comparación con tamoxifeno a 200 mg. Es importante tener en cuenta que este estudio no fue desarrollado para la supervivencia general, pero fue uno de los análisis planificados previamente. De modo que el agregado de tamoxifeno a abemaciclib proporcionó una mejora significativa de la mediana de supervivencia general en comparación con la monoterapia con abemaciclib. En cuanto a lo que esto significa, los resultados concuerdan con estudios previos. Abemaciclib tiene actividad de agente único cuando se usa en combinación con tamoxifeno, y el beneficio que observamos para la supervivencia sin progresión parece lograrse ahora con un beneficio de supervivencia general que fue uniforme en todos los subgrupos, incluidas las pacientes con metástasis en hígado y quienes han recibido tamoxifeno anteriormente para la enfermedad avanzada.



Hubo un estudio de Fasching y colegas, y un análisis combinado de los resultados reveló resultados de mejora de calidad de vida en las pacientes informadas en los estudios MONALEESA, y MONALEESA 2, 3 y 7, y en los ensayos de abemaciclib más tratamiento endocrino negativo para HER2 con receptores hormonales positivos, y esto fue presentado por Fasching en nombre de sus colegas. Y, básicamente, el objetivo era agrupar los datos del ensayo MONALEESA para producir un análisis sólido de la calidad de vida que incluya a mujeres pre y posmenopáusicas que reciben diferentes combinaciones de terapia endocrina. Naturalmente, estaban interesados en la calidad de vida y el dolor evaluados por los cuestionarios EORTC QLQ-C30. La calidad de vida se evaluó en más de 1500 pacientes: todas las pacientes de MONALEESA-2, las pacientes que recibieron terapia endocrina en MONALEESA-3 y las pacientes que recibieron ribociclib o placebo más un IA no esteroideo en MONALEESA-7.



Lo que observaron: retraso hasta el deterioro definitivo, a favor de todos los grupos de ribociclib en estos estudios. Entonces, el estado de salud general, por ejemplo, el funcionamiento emocional, social y físico, todos favorecieron al ribociclib. Por lo tanto, en las pacientes que recibieron tratamiento endocrino primario en los ensayos MONALEESA, ribociclib retrasó el deterioro de la calidad de vida, el tiempo hasta el deterioro definitivo del estado de salud general y las puntuaciones de funcionamiento emocional fueron mejores con ribociclib en comparación con placebo. Y hubo una disertación muy interesante de la profesora Leslie Fallowfield sobre cómo estamos midiendo la calidad de vida, y lo estamos haciendo bien. Y ella destacó algo muy importante y alentó el uso del sistema PRO-CTCAE para medir la calidad de vida, en otras palabras, para lograr

que las pacientes reporten o califiquen sus síntomas. De modo que la disertación fue muy interesante, si tienen la oportunidad de consultarla.

Resumen

- En el estudio GEICAM/2014-12 (FLIPPER), la PFS a 1 año y la mediana de PFS se mejoraron significativamente en pacientes con MBC HR+/HER2- tratadas con fulvestrant + palbociclib vs placebo
 - Fulvestrant + palbociclib tuvo un perfil de toxicidad manejable sin toxicidad inesperada
- En el estudio nextMONARCH, el agregado de tamoxifeno a abemaciclib proporcionó una mejora significativa de la mediana de OS en mujeres con MBC HR+/HER2- en comparación con la monoterapia con abemaciclib.
 - No se observaron nuevos hallazgos de seguridad
- Un análisis combinado de QoL informada por las pacientes en los ensayos MONALEESA-2, -3 y -7 en pacientes que recibieron ET como tratamiento primario reveló que ribociclib retrasó el deterioro de la QoL vs placebo
 - Ribociclib también retrasó el tiempo hasta el deterioro definitivo para GHS, dolor y funcionamiento emocional vs placebo

ET, terapia endocrina; GHS, estado de salud global; HER, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano; HR, receptor de hormonas; HRQoL, calidad de vida relacionada con la salud; MBC, cáncer de mama metastásico; OS, supervivencia general; PFS, supervivencia sin progresión; QoL, calidad de vida.

Ahora, avanzando, hubo algunos estudios muy buenos tanto de los EE. UU. como del Reino Unido que analizaron pacientes con antecedentes de cáncer o pacientes con cáncer activo que contrajeron COVID-19 en los últimos meses. Un estudio presentado por Carlo Palmieri, del Clatterbridge Cancer Center de Liverpool, analizó los datos prospectivos de pacientes hospitalizadas con cáncer y COVID-19 derivados del proyecto Clinical Characterization Protocol Cancer UK. Observaron a pacientes con antecedentes de cáncer, sin antecedentes de cáncer o en tratamiento activo. Analizaron las comorbilidades y las diferencias entre pacientes sin antecedentes de cáncer en comparación con pacientes con antecedentes de cáncer o en tratamiento activo. Hubo una cantidad ligeramente mayor de incidencias de enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal crónica en aquellas pacientes con cáncer activo o con antecedentes de cáncer, y la demencia fue menor en aquellas pacientes con tratamiento activo, como era de esperar. En cuanto a la aparición de síntomas, no hubo diferencias clínicamente significativas en el momento de la presentación de síntomas entre las personas sin antecedentes de cáncer en comparación con aquellas con antecedentes o con tratamientos activos. Lo que fue bastante sorprendente fue la intensificación de atención y los resultados. Y, ciertamente, hubo más pacientes sin antecedentes de cáncer con probabilidad de que su tratamiento se escalara al entorno de cuidados críticos en comparación con las pacientes con antecedentes de cáncer o en tratamiento activo. Así, por ejemplo, el 14,6 % de las personas sin antecedentes de cáncer, en comparación con solo el 7,6 % de las pacientes con antecedentes de cáncer o el 9,5 % en tratamiento activo, debieron derivarse a cuidados intensivos. Y, en cuanto a ventilación mecánica invasiva, el 8,9 % de las pacientes sin antecedentes de cáncer que desarrollaron COVID-19 recibieron ventilación mecánica invasiva en comparación con solo alrededor del 4 % de aquellas con antecedentes o cáncer activo. En cuanto a muertes: alrededor del 30 % de pacientes sin antecedentes de cáncer, pero la cifra es mucho más alta, 44 % y 42 %, entre pacientes con antecedentes de cáncer o un tratamiento activo, respectivamente.

Datos prospectivos de pacientes hospitalizadas con cáncer y COVID-19 derivados del proyecto Clinical Characterization Protocol-CANCER-UK

Palmieri C, et al.

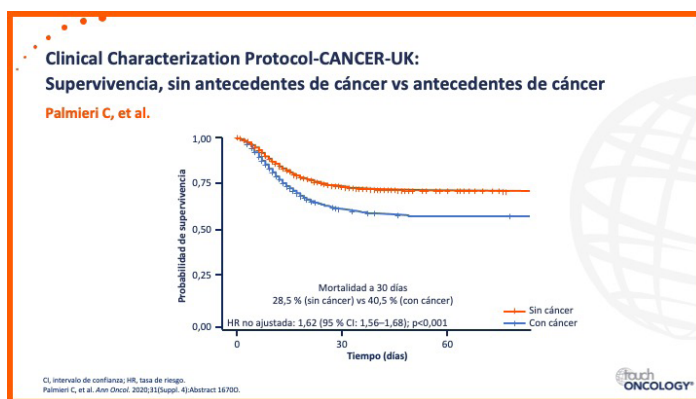
El proyecto denominado Clinical Characterization Protocol-CANCER-UK es un proyecto multidisciplinario del Reino Unido diseñado para caracterizar la aparición y la evolución de la COVID-19 en pacientes con cáncer

Extracción de datos: 17/08/2020	Sin cáncer (n=59,568) [95,3 %]	Antecedentes de cáncer (n=3,945) [6,7 %]	En tratamiento activo (n=2,015) [3,4 %]
Edad, años (media ± SD)	69,4 (16,8)	77,6 (12,3)	72,0 (13,6)
Masculino (%)	55,4	63,4	58,8
Comorbilidades (%)			
• COPD	16,5	21,6	22,6
• CHD	16,3	24,0	16,1
• Demencia	16,2	12,2	7,0
• CHD	3,6	7,7	16,3
• Otros			
Sistemas al momento de la aparición (%)			
• Tos	61,0	54,0	52,9
• Antecedentes de fiebre	60,6	52,9	52,8
• Dificultad	60,9	53,7	55,7
Escalamiento del cuidado/resultados (%)			
• Cuidado intensivo	14,6	7,6	9,5
• Ventilación mecánica invasiva	8,9	4,1	4,0
• Decesos	29,5	44,3	42,3

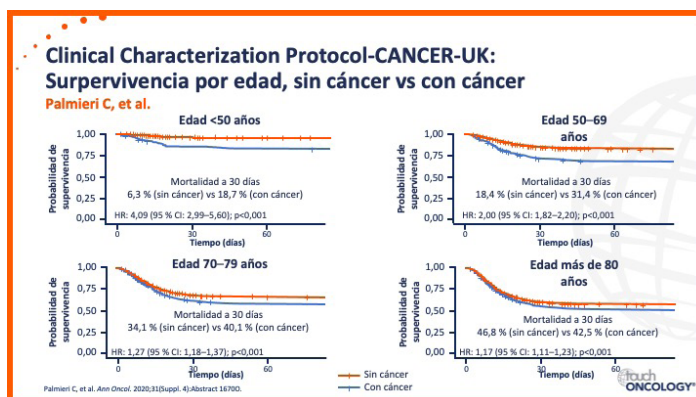
El conjunto de datos prospectivos de COVID-19 más grande de Europa revela que el cáncer se asocia de forma independiente con la mortalidad en pacientes ingresados con COVID-19

CHD, enfermedad hematológica crónica; CHD, enfermedad renal crónica; COPD, enfermedad pulmonar crónica. Palmieri C, et al. Ann Oncol. 2020;31(Suppl. 4):Abstract 16700.

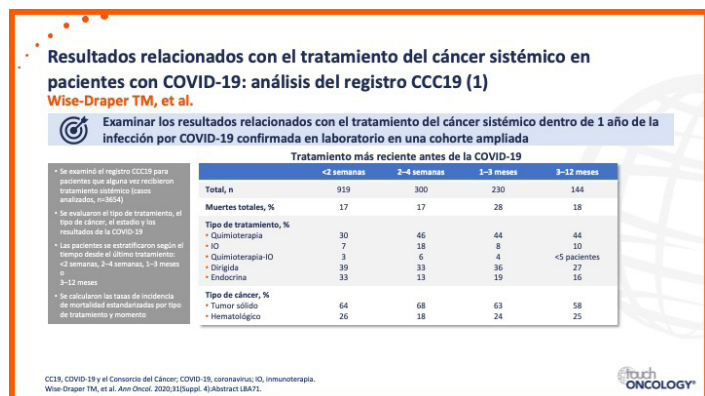
Fue del 28,5 % para quienes no tenían antecedentes de cáncer en comparación con el 40,5 % para aquellas con cáncer, por lo que la mortalidad a 30 días fue mucho más alta para nuestras pacientes con cáncer que desarrollaron COVID-19.



Al desglosarlos por grupo de edad, los resultados fueron bastante sorprendentes para las pacientes muy ancianas, ya que las mayores de ochenta años, aunque hubo una ligera diferencia en la mortalidad a los 30 días, tanto si tenían cáncer o no, si tenían más de 80, la mortalidad a 30 días fue alta, del 46,8 % si tenían antecedentes de cáncer, frente al 42,5 % si no tenían antecedentes de cáncer, por lo que la mortalidad a 30 días fue alta independientemente del cáncer, debido principalmente a la edad. Pero cuando observamos a las pacientes menores de 50 años, ahí fue donde realmente hubo una diferencia muy significativa en la mortalidad a los 30 días. Entre las pacientes menores de 50 años sin cáncer, hubo una mortalidad a 30 días del 6,3 % en comparación con el 18,7 % si tenían antecedentes de cáncer activo, por lo que existe una diferencia significativa.

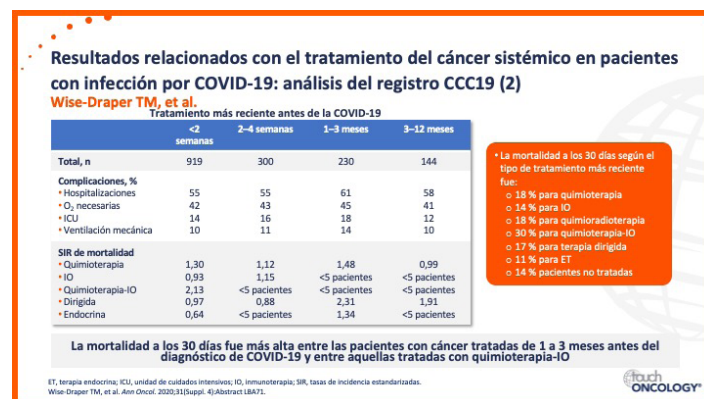


De modo que las conclusiones fueron que sus datos provienen de una cohorte grande del Reino Unido, el 10 % de las pacientes hospitalizadas con COVID-19 tenían antecedentes de cáncer. En cuanto a presentar síntomas, no hubo diferencia si las pacientes tenían antecedentes o cáncer activo, o no tenían cáncer. Se observaron diferencias significativas en los ingresos a cuidados intensivos y la necesidad de ventilación mecánica invasiva entre pacientes con o sin cáncer. Las pacientes con antecedentes de cáncer informados tuvieron una menor supervivencia que aquellas sin cáncer, y aunque la supervivencia absoluta fue menor en las pacientes con cáncer de mayor edad, el impacto del cáncer en la supervivencia fue mayor en las pacientes con cáncer menores de 50 años. Naturalmente, como en todos estos tipos de estudios, faltaban algunos datos, en particular, información sobre el tipo de cáncer, el estadio y los tratamientos, pero creo que este grupo publicará estos datos y profundizará en ellos, por lo que es un conjunto de datos muy importante. Otro estudio del Cincinnati Cancer Center presentado por Wise-Draper analizó un conjunto de datos de los EE. UU. y los resultados relacionados con el tratamiento del cáncer sistémico en pacientes con infección por COVID-19, y su objetivo fue correlacionar las complicaciones de la COVID-19 y la mortalidad, creo que fue mortalidad a los 30 días en pacientes con cáncer, para correlacionar eso con el momento de sus tratamientos contra el cáncer. Y entonces analizaron los tipos de tratamiento para el cáncer, es decir, quimioterapia e inmunoterapia, tratamientos dirigidos y tratamientos endocrinos, y los dividieron en menos de dos semanas después de que se le diagnosticara COVID-19 a la paciente; de dos a cuatro semanas tras el diagnóstico de COVID-19; o si la paciente recibió el diagnóstico de COVID-19 y tuvo que recibir tratamiento de uno a tres meses antes o de tres a doce meses antes. Así, la quimioterapia fue, con amplio margen, la terapia contra el cáncer más común; aproximadamente el 30 % de las pacientes que tuvieron COVID-19 la recibieron dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, el 39 % recibió terapia dirigida y el 33 % recibió tratamiento endocrino. Y, básicamente, se incluyeron en el estudio pacientes con cánceres sólidos y hematológicos.

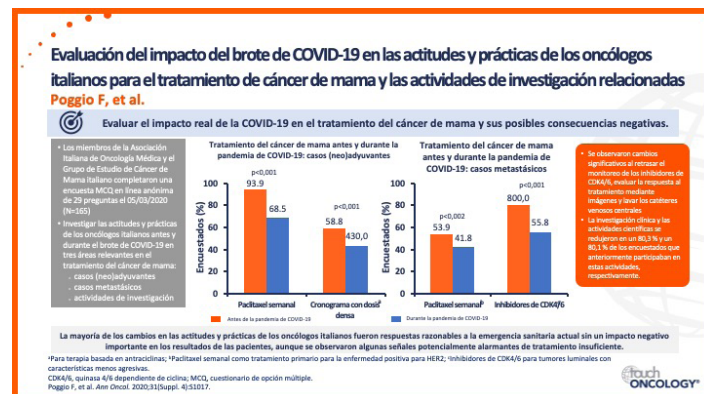


Las complicaciones fueron altas en todos los ámbitos, independientemente de cuándo la paciente recibió su tratamiento, por lo que las hospitalizaciones fueron de aproximadamente 55 a 60 %; y una cifra alta requirió oxígeno: más del 40 %. En cuanto al ingreso en la UCI, fue

ligeramente superior para el grupo de uno a tres meses de tratamiento, y la necesidad de ventilación mecánica osciló entre el 10 y el 14 %. En cuanto a las tasas de mortalidad estandarizadas, para aquellas pacientes que habían recibido tratamiento dentro de las dos semanas posteriores a desarrollar COVID-19, fue más alta entre quienes recibieron quimioterapia en combinación con inmunoterapia, por lo que la tasa de mortalidad estandarizada de 2,13 de la quimioinmunoterapia parece ser alta. La tasa de mortalidad estandarizada para el tratamiento endocrino fue de 0,64. Y lo que señaló el presentador fue que para las pacientes de uno a tres meses de tratamiento, la tasa de mortalidad estandarizada más alta apareció en aquellas pacientes que recibieron terapias dirigidas, y fue una tasa de riesgo de 2,31. Y profundizaron un poco más en esto y parece estar impulsado por aquellas pacientes que recibieron anticuerpos anti-CD20, por lo que puede estar asociado con el agotamiento de las células B, que se esperaba que ocurriera aproximadamente en ese período. Así que pareciera que esas pacientes tuvieron el cuadro más desfavorable. Ahora, si se observa la mortalidad a 30 días según la mayoría de los tipos de tratamiento, fue del 30 %, por lo que la más alta fue para el grupo de quimioterapia/inmunoterapia y varió entre el 11 %, que fue la más baja para quienes recibieron tratamiento endocrino, o el 18 %, por ejemplo, para la quimioterapia; 14 % para inmunoterapia sola.



Hubo algunos estudios interesantes, este es un estudio italiano, que analizó cómo los oncólogos italianos que tratan a pacientes con cáncer de mama tal vez habían alterado su prescripción de quimioterapia mientras padecían COVID-19. Y compararon los patrones de prescripción antes y después de la COVID-19. Este fue un cuestionario que aplicaron y les preguntaron a los



oncólogos, les hicieron una serie de preguntas sobre cómo habían cambiado las cosas durante la pandemia de COVID-19. Y resulta muy interesante que la cantidad de oncólogos que prescribían paclitaxel semanal antes de la pandemia de COVID-19 era del 93,9 %, y luego se redujo al 68,5 %, lo que indica que los oncólogos están tratando de, supongo, mantener a las pacientes fuera del hospital y aumentar los intervalos entre la administración de quimioterapia. De manera similar, disminuyó la cantidad de pacientes que recibieron tratamiento con dosis densas. En cuanto a casos de metástasis, nuevamente disminuyó el uso semanal de paclitaxel. Pero también, particularmente para aquellas pacientes con enfermedad metastásica, pero menor carga o tumores luminales muy sensibles a las hormonas con características menos agresivas, la prescripción de inhibidores de CD4K/6 disminuyó durante la pandemia de COVID-19.

Resumen

- Los datos del proyecto Clinical Characterization Protocol-CANCER-UK revelan que las pacientes con COVID-19 que han tenido cáncer tienen peores resultados de supervivencia que quienes no han tenido cáncer
 - El impacto negativo en la supervivencia fue mayor en pacientes de <50 años de edad
- Un análisis del registro CCC19 de resultados relacionados con el tratamiento del cáncer sistémico en pacientes con infección por COVID-19 reveló que la mortalidad a los 30 días fue más alta en quienes recibieron tratamiento de 1 a 3 meses antes del diagnóstico de COVID-19 y en las pacientes tratadas con quimioterapia-IO
- Una encuesta a oncólogos italianos reveló una disminución en el uso de paclitaxel semanal y regímenes de dosis densas en casos de cáncer de mama (neo)adyuvante. En pacientes con cáncer de mama metastásico negativo para HER2 con receptores de hormonas positivos y con enfermedad de menor riesgo, hubo una disminución en el uso de inhibidores de CDK4/6 durante la pandemia de COVID-19.

BC, cáncer de mama; CDK4/6, quinasas dependiente de ciclina.

touch
ONCOLOGY

Muchas gracias por escuchar y espero que estén bien durante esta pandemia de COVID-19, y que en nuestra próxima reunión sobre cáncer podamos reunirnos en persona. Gracias.

de formación continua y no pretende sustituir el juicio médico/clínico independiente de un proveedor de atención médica en relación con las opciones de diagnóstico y tratamiento de la afección médica de un paciente específico.

La USF es una institución que ofrece igualdad de oportunidades y de acceso y promueve la acción positiva.

USF Health está acreditada por el Consejo de Acreditación para la Formación Médica Continua, el Centro de Acreditación de Enfermeros Estadounidenses y el Consejo de Acreditación para la Formación Farmacéutica a fin de brindar formación continua a los profesionales de la salud. Como proveedor acreditado, USF Health debe divulgar información personal a los organismos acreditados pertinentes que certifican la formación continua en general y en el ámbito de la medicina (CME/CE) para procesar créditos/horas de contacto, cumplir con los requisitos de informes y para fines regulatorios y de registro interno. USF Health no comparte ni vende la información de contacto de ninguna persona ni identificadores únicos a ningún patrocinador comercial, anunciante o tercero sin el permiso específico de la persona.

El cuerpo docente puede analizar los productos no aprobados o los usos no aprobados de los productos aprobados; estas situaciones pueden reflejar el estado de aprobación en una o más jurisdicciones. TouchIME ha aconsejado al cuerpo docente que realiza la presentación que se asegure de divulgar cualquier referencia hecha a un uso no etiquetado o no aprobado. TouchIME no avala ningún producto o uso no aprobado, ni lo implica al mencionar estos productos o usos en las actividades de touchIME. touchIME no admite responsabilidad por errores u omisiones.

Este contenido está destinado a profesionales de la atención médica.