

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Cáncer de mama luminal: Estado del arte

## *Luminal breast cancer: State of the art*

María A. Bravo-Garzón <sup>1</sup>, William A. Mantilla <sup>1</sup>, Sergio Cervera <sup>1</sup>,  
José J. Caicedo <sup>1</sup>, Sandra X. Franco<sup>1</sup>

1. Centro de tratamiento e investigación sobre el Cáncer Luis Carlos Sarmiento (CTIC), Bogotá, Colombia.

### Resumen

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres y es la segunda causa principal de muerte por cáncer en las mujeres. El cáncer de mama con receptores hormonales positivos, luminal, es el tipo más frecuentemente diagnosticado. Casi la mitad de las pacientes con este tipo de cáncer pueden recaer décadas después de conseguir la remisión. Los avances alcanzados en menos de una década en los desenlaces de los pacientes con este diagnóstico se deben, en gran medida, al entendimiento del microambiente tumoral, de las vías moleculares en la génesis tumoral, y a la aparición de resistencias al tratamiento.

**Palabras clave:** Cáncer de mama; Luminal A y B; Receptores hormonales positivos; Medicina de precisión.

### Abstract

Worldwide, breast cancer is the most frequently diagnosed tumor type in women and is the second leading cause of cancer death in women. Hormone receptor-positive luminal breast cancer is the most frequently diagnosed type, with up to half of patients with this type of cancer relapsing decades after achieving remission. The advances achieved in the last decade in the outcomes of patients with this diagnosis are primarily due to the understanding of the tumor microenvironment, the molecular pathways in tumor genesis, and the emergence of resistance to treatment.

**Recibido:**  
Noviembre 1, 2023

**Aceptado:**  
Noviembre 15, 2023

**Correspondencia:**  
mbravo@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2315

**Keywords:** Breast cancer; Luminal A and B; Hormone receptor-positive; Precision medicine.

## Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres y es la segunda causa principal de muerte por cáncer en las mujeres (1). El cáncer de mama de receptores hormonales positivos (RH+), que incluye los subtipos luminales A y B, es el tipo más diagnosticado, representando entre el 60 - 70 % del cáncer de seno (2). Se caracteriza por la dependencia de la señalización de la vía del receptor de estrógeno (ER) y su comportamiento, aunque se cree indolente, puede ser muy heterogéneo. A pesar de los avances en las estrategias de diagnóstico temprano y tratamiento, la mitad de las pacientes con este tipo de cáncer pueden recaer décadas después de conseguir la remisión (3). El entendimiento de las vías moleculares en la génesis tumoral la aparición de resistencias al tratamiento y el microambiente tumoral han sido primordiales para encontrar nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento que han mejorado los desenlaces de este grupo de pacientes.

## Cáncer de mama temprano

### Utilidad de las pruebas genómicas

La terapia hormonal fue la primera terapia dirigida en cáncer y aprobada para el manejo de esta enfermedad. Desde entonces, ha sido un reto la adecuada selección del tratamiento para pacientes con cáncer de mama temprano. Avances en el entendimiento de la enfermedad con el desarrollo de las pruebas genómicas ayuda a determinar el beneficio de quimioterapia de manera personalizada (4). Para las mujeres con cáncer de mama temprano, receptores hormonales positivos, la terapia endocrina adyuvante es el principal tratamiento sistémico. Algunos de estos cánceres también pueden beneficiarse de la quimioterapia adyuvante (5). La magnitud del beneficio de la quimioterapia depende del riesgo inicial de recurrencia, que se puede estimar a partir de características clínicas, como el estadio y el grado del tumor, así como características biológicas del tumor, incluida la expresión génica.

En general, la quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia, pero los beneficios absolutos en pacientes con un bajo riesgo de recurrencia pueden ser pequeños. Por lo tanto, la decisión de ofrecer quimioterapia debe tener en cuenta los factores de riesgo de la enfermedad, así como la edad y las comorbilidades del paciente. Las pruebas genómicas analizan un número determinado de genes del tumor, genes que confieren al tumor mayor o menor riesgo de recurrencia y arrojan un puntaje que establece este riesgo y el potencial beneficio del uso de quimioterapia. En la **Tabla 1** se resumen las principales pruebas genómicas disponibles y su utilidad en la clínica actual.

Aunque hay varias plataformas genómicas evaluadas para estimar el pronóstico y riesgo de recurrencia como Oncotype DX 21-gene Recurrence Score (RS), EndoPredict (EP), Predictor Analysis of Microarray 50 (PAM50) y el perfil de 70 genes de Amsterdam (MammaPrint), solo el Score de Recurrencia (RS) ha sido validado para predecir el beneficio de agregar quimioterapia adyuvante para reducir aún más el riesgo de recurrencia (6).

La posibilidad de omitir la quimioterapia a pacientes que no la requieren, evitando la morbilidad asociada al tratamiento, es uno de los mayores avances en cáncer de seno subtipo luminal de los últimos años. En resumen, hoy en día el tratamiento del cáncer de mama temprano RH + varía según el tamaño del tumor, la afectación ganglionar, el grado del tumor y los marcadores de proliferación, así como los perfiles de expresión génica.

### Adyuvancia con inhibidores de CDK4/6

La adición de inhibidores de CDK4/6 (iCDK4/6) más terapia endocrina a la adyuvancia de pacientes con cáncer de mama RH +, con el fin de reducir la recurrencia es un gran avance. La última aprobación regulatoria en el entorno fue hace más de 15 años. Los pacientes con ganglios positivos tienen

Prueba Multigénica	Técnica	Muestra	Puntaje de Recurrencia	Estratificación de Riesgo	Validación Clínica	Utilidad Clínica
MammaPrint	AND microarray	Tejido fresco congelado	Puntaje de riesgo genómico	Bajo (<0.4 puntos) Alto (<4 puntos)	Van't Veer (2002) (7) Van de Vijver (2002) TRANSBIG (2006) (8) RASTER (2007) Mook (2009) (9)	MINDACT (2016)
Oncotype DX	PCR-tiempo real	FFPE	RS (0-100)	Bajo (RS<18) Intermedio (RS 18-30) Alto (RS>30)	NSABP B14 ECOG2197 (2008)(11) TransATAC (2010)(12) SWOG8814 (2010)(13) WSG Plan B (2016) NSABP B28 (2018) RxPONDER (ongoing)	NSABP B20 (2006) SWOG8814 (2010) TAILORx(2018)
PAM50	PCR-tiempo real	FFPE	ROR (0-100), ROR-S; ROR-T, ROR-P, ROR-PT; subtipo intrínseco	Bajo, Intermedio, Alto	Parker (2009) Dowset (2013) TransATAC + ABCSG 8 (2015)	DBCG 77B (2018)
Endopredict	PCR-tiempo real	FFPE	EP 0-15; EP clin	Bajo (EP<5, EPclin <3.3); Alto (EP>5, EPclin>3.3)	ABCSG 6/8 (2011) EICAM/9906 (2014) ABSCG 8 (2015)	ABCSG 34 (2020) UCBG 2-14 (2020)
BCI	PCR-tiempo real	FFPE	BCI (0-10)	Bajo (BCI<5.0825); Alto (BCI>6.5025)	Ma (2008) Zhang (2013) Sgroi (2013) NCIC MA.14 (2016)	ATTom (2019) Noordhoek (2020)

PAM50, expresión de ARNm de 50 genes, BCI, breast cancer index; PCR, reacción en cadena polimerasa; FFPE, Tejidos fijados en formalina, embebidos en parafina; RS, recurrence score; ROR riesgo de recurrencia; ROR-s, ROR combinado con subtipos; ROR-T, ROR combinado con subtipos y tamaño tumoral; ROR-P; ROR combinado con subtipos y proliferación; ROR-PT, ROR combinado con subtipos, proliferación y tamaño tumoral; EP, puntaje genético de Endopredict; EPclin, la combinación del puntaje EP y dos factores clínicos.

**Tabla 1.** Comparación pruebas genéticas disponibles para el cáncer de seno luminal A y B.

**Adaptada de:** Zeng, C., & Zhang, J. (2022). *Translational cancer research*, 11(4), 897–907

un alto riesgo de recurrencia, hasta un 30% a los 5 años (14) y necesitan intensificación del tratamiento. El estudio MonarchE se diseñó para evaluar la adición de 2 años de abemaciclib adyuvante a la terapia endocrina en pacientes de alto riesgo con más

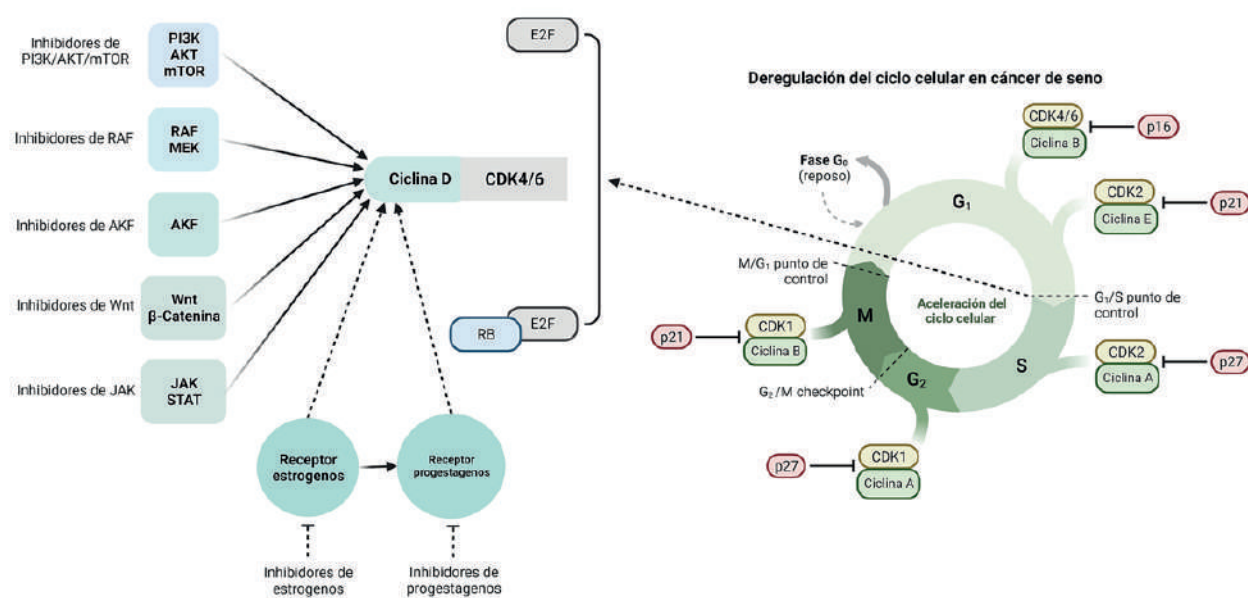
de 4 ganglios o 1-3 ganglios con alto grado tumoral y ki 67 mayor del 20% (15). Los resultados más recientes, a los 4 años, demostraron que la diferencia absoluta en la supervivencia libre de enfermedad invasiva entre los grupos fue del 6,4% con una re-

ducción del riesgo de 34%. Siguiendo los pasos del estudio anterior, recientemente se presentaron los datos de NATALEE de adyuvancia con Ribociclib en combinación con terapia hormonal por 3 años, demostró una reducción del 25% en el seguimiento a 3 años en la enfermedad invasiva a distancia (16). La **Figura 1** incluye la vía de señalización de la ciclina D1-CDK4/6 y las principales estrategias inhibitorias relacionadas con los receptores de estrógenos y progestágenos.

## Adyuvancia con inhibidores de PARP

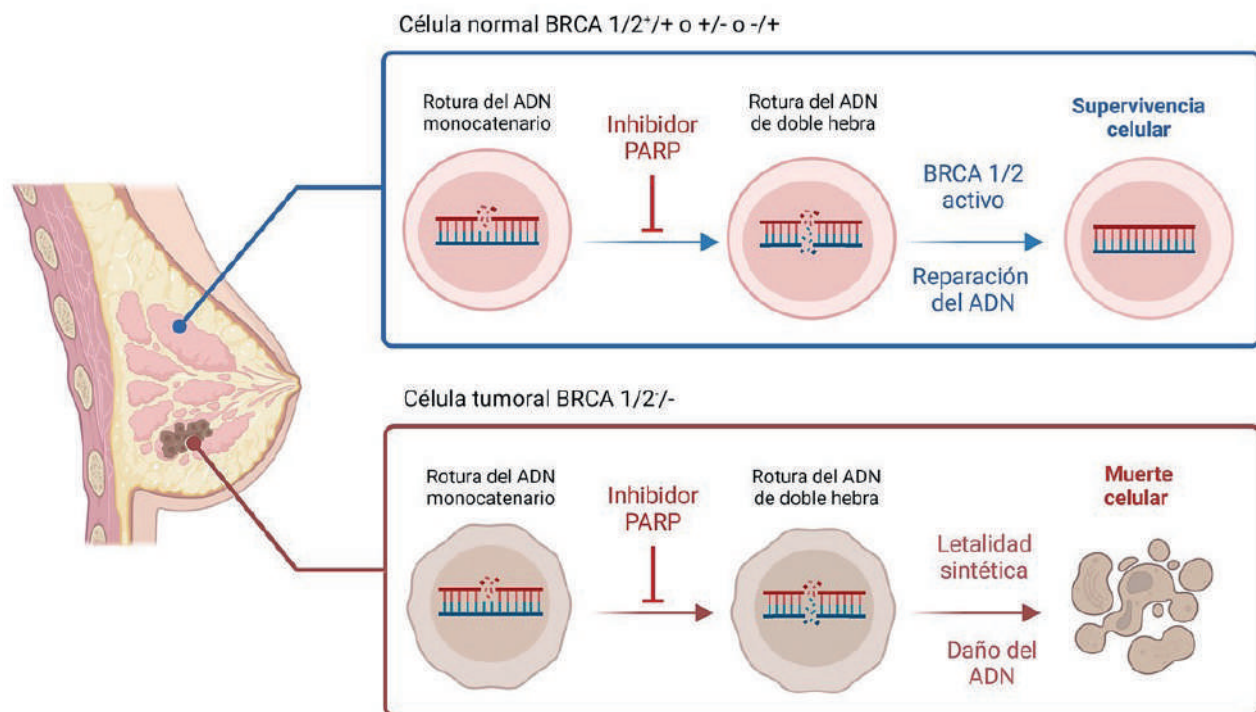
Un gran porcentaje de las pacientes con mutaciones germinales de BRCA 1 o 2 tienen RH+ (17,18). Estos genes realizan funciones celulares vitales para la reparación homóloga del ADN. La pérdida de heterocigosidad, acompañada de mutaciones hereditarias en BRCA1 o BRCA2, aumenta la inestabilidad cromosómica y la probabilidad

de cáncer, además de favorecer la transformación maligna (19). En el 2020 se presentaron los resultados del estudio OlympiA, en el que la adición olaparib por 1 año en la adyuvancia de pacientes que no consiguieron una respuesta patológica completa y con características clínico-patológicas de alto riesgo no solo demostró ventajas en sobrevida libre de enfermedad invasiva y de enfermedad invasiva a distancia, sino también en sobrevida global, aunque no son estadísticamente significativos (20). Esta estrategia guiada por perfil mutacional germinal en pacientes de alto riesgo que no consiguen adecuada respuesta a la neoadyuvancia es la primera de su tipo en pacientes con cáncer de mama temprano RH+. La **Figura 2** ilustra el uso de los inhibidores de PARP en cáncer de mama.



**Figura 1.** Vía de la ciclina D1-CDK4/6 en el cáncer de mama. Se incluyen las principales estrategias inhibitorias en combinación y la interconexión con los receptores de estrógenos y progestágenos.

## Inhibidores de PARP: tratamiento para el cáncer de mama BRCA positivo



**Figura 2.** Inhibidores de PARP en cáncer de mama.

## ¿Qué viene en el futuro?

### Inmunoterapia

Los tumores RH+ que tienen un microambiente tumoral (TME) desprovisto de linfocitos infiltrantes de tumor (TILS) y una baja expresión de HLA de clase I y reclutan células inmunitarias, distintas de las células T, que afectan la respuesta a la inmunoterapia, suelen tener una baja carga mutacional (TMB) y de PDL1. Adicionalmente, los macrófagos asociados a tumores (TAM) abundan en el cáncer HR+, son altamente inmunosupresores y están asociados con la progresión del tumor, la quimioterapia y la resistencia a la inmunoterapia, metástasis y escasa supervivencia (21).

Actualmente no hay inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICIs) que estén aprobados

para el tratamiento del cáncer de mama HR+ en estadios tempranos, y a la fecha la evidencia del rol de la inmunoterapia en el cáncer de mama temprano tiene su principal nicho en el subtipo triple negativo (22). En pacientes con cáncer de mama RH +, hay varios estudios en curso que buscan determinar la utilidad de la inmunoterapia sobre todo en pacientes con características de alto riesgo, como un grado tumoral alto, enfermedad ganglionar y un alto índice de proliferación (23).

### DNA circulante tumoral (ctDNA)

La terapia adyuvante para el cáncer de mama temprano RH + se basa principalmente en la cirugía combinada con tratamiento sistémico hormonal

+/- quimioterapia. Hasta hace poco, la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante se basaba principalmente en el estadio del tumor, el riesgo de recurrencia y metástasis, y el tipo molecular del tumor (24). Los ensayos de perfiles multigénicos en tejido y sangre post operatoria durante el seguimiento están ganando un papel creciente para la toma de decisiones clínicas, lo que puede ayudar a evitar un tratamiento excesivo o inadecuado y, por lo tanto, beneficiar la supervivencia y dar menos morbilidad a los pacientes.

Entre el 70 y 80% de los casos de cáncer de mama en etapas tempranas se consideran curables, por ende, la detección precoz de la recurrencia del tumor y la aparición de metástasis son de gran importancia. El DNA circulante tumoral promete ser un biomarcador preciso para identificar a las personas con alto riesgo de recurrencia, evaluación del pronóstico de los pacientes, el seguimiento de la respuesta al tratamiento y el desarrollo de la medicina de precisión (25).

Reinert T y cols. evidenció que el tiempo medio de anticipación entre la detección de ctDNA y la recaída fue de 10,7 meses en 101 casos de cáncer de mama (26), el ctDNA podría ser entonces un complemento para monitorear la enfermedad y tiene un excelente valor pronóstico en el cáncer de mama. En este estudio de las 101 mujeres con cáncer de mama, la mediana de supervivencia libre de recaída en pacientes con ctDNA detectable fue más corta que en aquellas pacientes con quien no se detectó (mediana no alcanzada) [hazard ratio (HR) = 16,7;  $p < 0,001$ ]. En pacientes con cáncer de seno temprano, la detección de DNA circulante tumoral en el post operatorio se ha asociado a una menor sobrevida libre de enfermedad, aunque, hasta el momento no se han establecido intervenciones que modifiquen estos desenlaces antes que la recurrencia sea clínicamente evidente (27).

## Incorporando tratamientos eficaces en líneas más tempranas de tratamiento

En el momento están en reclutamiento varios estudios que indican que los tratamientos que han demostrado eficacia en la enfermedad metastásica se incorporan a líneas más tempranas de tratamiento (28), buscando disminuir el existente riesgo de recaída que se puede presentar años después de alcanzar la remisión del cáncer de seno subtipo luminal (3).

De igual manera, esto permite enfoques prometedores para reducir la intensidad del tratamiento, como la posibilidad de evitar la cirugía de mama y/o axilar en pacientes que no presentan enfermedad residual en algunos estudios con resultados alentadores con seguimientos aún en curso (29,30).

Los ensayos clínicos en neoadyuvancia ofrecen una ventaja al permitir evaluar directamente los efectos del tratamiento en el tamaño del tumor y la respuesta patológica completa (cPR) como un reflejo de los desenlaces a largo plazo de rápido acceso, aunque no sea el subrogado más apropiado para el subtipo luminal. Por ejemplo, la adición de inhibidores de CDK4/6 a la terapia endocrina en el contexto neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, receptor hormonal positivo y HER2 negativo, han mostrado una baja tasa de cPR, pero también han demostrado que producen reducciones más significativas en los niveles de Ki67 desde el inicio del tratamiento hasta la cirugía (31–33). Esto demuestra que se requiere un mayor entendimiento de la biología del cáncer de mama luminal, antes, durante y después del tratamiento, y con esto la identificación de biomarcadores predictivos más precisos (34).

## Cáncer de mama metastásico

El cáncer de seno metastásico es considerado incurable, siendo el cáncer de seno RH+ el subtipo más frecuente. Más pacientes mueren con cáncer de seno RH+ que con cualquier otro subtipo.

El pilar del tratamiento de estos pacientes es la terapia hormonal, aunque, la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia endocrina y en este punto de opciones de tratamiento, aunque limitadas, han venido en crecimiento progresivo (35).

## Tratamiento con Inhibidores de CDK4/6

El tratamiento en primera línea en mujeres posmenopáusicas ha demostrado que las combinaciones del inhibidor de aromataza letrozol con los iCDK 4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) mejoran la supervivencia libre de progresión en comparación con solo el inhibidor de aromataza (36).

La adición de ribociclib a un inhibidor de aromataza también ha mostrado beneficios en la supervivencia global tanto en mujeres post menopáusicas en el estudio MONALEESA 2, como en mujeres premenopáusicas con adición de supresión ovárica en el estudio MONALEESA 7. No se ha comparado directamente con los diferentes iCDK 4/6 en ensayos clínicos. Los ensayos clínicos realizados en pacientes en progresión más allá de la primera línea, emplearon los iCDK46 en combinación con fulvestrant *vs* fulvestrant monoagente, logrando para las 3 moléculas el objetivo primario de mejor supervivencia libre de progresión (36).

En estudios preclínicos se ha observado que ribociclib y abemaciclib son cuatro y cinco veces más selectivos hacia CDK 4 que hacia CDK 6, y abemaciclib tiene un espectro más amplio de objetivos CDK, incluyendo ciclina B-CDK1, ciclina A/E-CDK2 y ciclina T-CDK9 (37). Esto sugiere posibles diferencias entre los tres inhibidores de CDK 4/6 en términos de su selectividad y podría ser la razón por lo que a la fecha el seguimiento de los estudios pivotaes ha demostrado diferencias en supervivencia global en enfermedad metastásica y en supervivencia libre de recurrencia a distancia en adyuvancia. La **Tabla 2** resume los desenlaces más relevantes de los ensayos clínicos de los inhibidores de CDK 4/6 como manejo de primera línea de tratamiento para mujeres con cáncer de seno avanzado RH+.

## Tratamiento dirigido a la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR

La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR desempeña un papel crítico en la regulación del crecimiento celular, la supervivencia y la angiogénesis. En cerca del 40% de los pacientes con cáncer de mama RH+ metastásico, se detectan mutaciones en los componentes de la vía PI3K en el cáncer de mama RH+, específicamente en la isoforma alfa de la subunidad catalítica de PI3K (43) que cuando están presentes suelen conferir resistencia a la terapia endocrina (**Figura 3**). El everolimus y el alpelisib son las dos moléculas de esta vía de señalización aprobadas para el tratamiento de cáncer de mama metastásico RH+.

En el estudio BOLERO-2 se asignaron al azar a 724 mujeres posmenopáusicas para recibir everolimus (un inhibidor oral de mTOR) y exemestano. Aquellas que recibieron everolimus y exemestano tuvieron una mediana de supervivencia sin progresión de 7,8 meses en comparación con 3,2 meses para las que recibieron únicamente exemestano, y una supervivencia global media de 31,0 meses frente a 26,6 meses que, aunque no es estadísticamente significativa, puede ser clínicamente importante (44,45). No existen datos de la eficacia del everolimus en pacientes previamente expuestas a inhibidores de ciclinas.

El estudio SOLAR-1 investigó a pacientes con cáncer de mama HR+ metastásico que habían progresado durante la terapia endocrina y se incluyeron pacientes previamente expuestos a inhibidores de cdk4/6. En los pacientes con una mutación en PIK3CA la mediana de supervivencia sin progresión fue de 11 meses, en comparación con 5,7 meses con fulvestrant solo y la mediana de supervivencia global fue de 39,3 meses con la terapia combinada frente a 31,4 meses con fulvestrant monoagente (46).

Por su parte, los resultados actualizados del estudio FAKTION confirmaron la eficacia de la adición de capivacertib (inhibidor de AKT) a fulvestrant

Referencias	Población	Grupos de Tratamiento	Terapia Hormonal	ORR	Mediana SLP (meses) HR (IC 95%)	Mediana SG (meses) HR (IC 95%)
PALOMA-1/TRIO-18 (38)	Post menopáusicas n = 165	Palbociclib vs. no palbociclib	Letrozole	55% vs. 39%	20,2 vs, 10,2 0,488 (0,319-0,748; p = 0,0004)	37,5 vs, 34,5 0,897 (0,623-1,294, p = 0,28)
PALOMA-2 (39)	Post menopáusicas <sup>a</sup> n = 666	Palbociclib vs. placebo	Letrozole	55,3 vs. 44,4%	24,8 vs, 14,5 0,58 (0,46-0,72, p < 0,001)	Pendiente
MONALEESA-2 (40)	Post menopáusicas <sup>a</sup> n = 668	Ribociclib vs. placebo	Letrozole	54,5% vs. 38,8%	25,3 vs, 16,0 0,568 (0,457-0,704, p < 0,001)	Pendiente
MONALEESA-7 (41)	Pre/perimenopáusica n = 672	Ribociclib vs. placebo	Goserelina + ET <sup>b</sup>	51% vs. 36%	23,8 vs, 13,0 0,55 (0,44 – 0,69, p < 0,001)	A los 42 meses: 70,2% vs 46% 0,71 (0,54-0,95, p = 0,0097)
MONARCH-3 (42)	Post menopáusicas <sup>a</sup> n = 493	Abemaciclib vs. placebo	IANE <sup>c</sup>	61,0% vs. 45,5%	28,18 vs, 14,76 0,540 (0,418-0,698, p < 0,001)	Pendiente

<sup>a</sup>Tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo con inhibidor de aromatasa no esteroideo era permitido a menos que la enfermedad hubiera ocurrido cuando el paciente estaba recibiendo la terapia o 12 meses después de completar la terapia. <sup>b</sup> cualquiera tamoxifeno o IANE; <sup>c</sup> cualquiera anastrozole o letrozole. ORR, tasa de respuesta objetiva; SLP, sobrevida libre de progresión, SG, sobrevida global; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; ET, terapia estrogénica; IANE, inhibidor de aromatasa no esteroideo.

Adaptada de: Andrahennadi & Ahmed, et al. (2021). Current oncology (Toronto, Ont.), 28(3), 1803–1822.

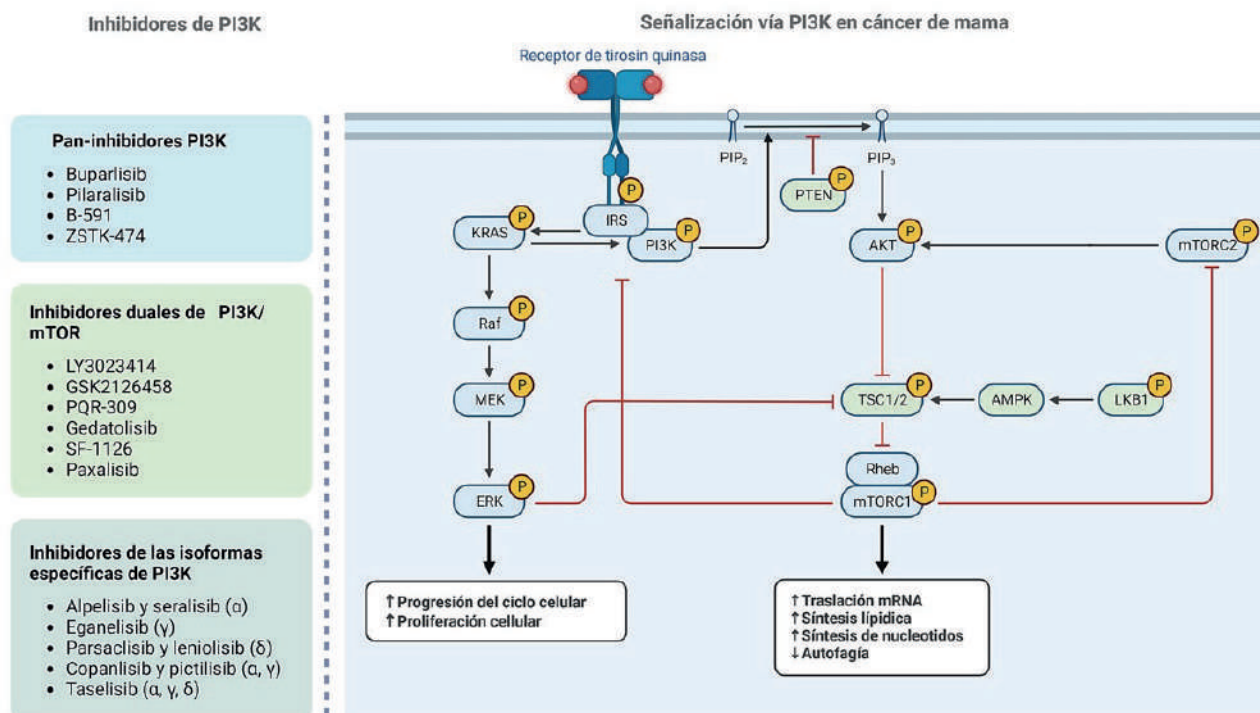
**Tabla 2.** Datos clínicos de inhibidores CDK 4/6 con un inhibidor de aromatasa como primera línea de tratamiento para mujeres con cáncer de seno avanzado RH+.

en pacientes progresando a una primera línea hormonal con inhibidor de aromatasa independiente de la presencia o ausencia de mutaciones en PIK-3CA (47). El beneficio observado en sobrevida libre de progresión y sobrevida global es mayor en pacientes con la mutación y no se incluyeron pacientes con exposición previa a los inhibidores de CDK4/6.

## Tratamiento dirigido a mutaciones de ESRI

En el curso natural del cáncer de mama RH positivo metastásico, los pacientes desarrollan resistencia a la terapia endocrina. Uno de los principales mecanismos de resistencia identificados a la fecha es la adquisición de mutaciones en el dominio de unión





**Figura 3.** Vía de señalización PI3K/Akt/mTOR en el desarrollo del cáncer de mama. Como se ilustra, la autofosforilación de PI3K conduce a la activación de Akt, a través de la conversión de PIP2 a PIP3. PI3K/Akt y mTORC1 contribuyen con el crecimiento tumoral y diversas vías metabólicas intracelulares. La regulación positiva de Akt promueve la fosforilación de proteínas diana que promueven la inhibición de la apoptosis y la autofagia. Los miARN desregulados también contribuyen con la proliferación de células cancerosas. Inhibidores de PI3K como parte del tratamiento del cáncer de mama.

del ligando del receptor de estrógeno 1 (ESR1) (48). El elacestrant es un degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD) que ha sido aprobado en Estados Unidos con base a los resultados del estudio EMERALD, para su uso en mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado RH+, HER2 negativo y mutaciones en el gen ESR1, que ha progresado después de al menos una línea de terapia endocrina. Los pacientes que tuvieron al menos 12 meses con tratamiento previo de terapia endocrina e inhibidores de CDK 4/6, parecen ser los que mayor ganancia pueden obtener con esta estrategia, con un HR de 0,41 para sobrevida libre de progresión (49).

## Tratamiento dirigido a mutaciones germinales de BRCA

En los estudios fase III OlympiAD y EMBRACA los pacientes con cáncer de mama metastásico y portadores de mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de seno 1 y 2 (BRCA 1 y BRCA 2) obtuvieron ventajas en la supervivencia libre de progresión en comparación con quimioterapia. En ambos estudios se permitió la inclusión de pacientes de subtipo triple negativo y RH+. Este fenotipo representó el 50,2% en el brazo de intervención y el 50,5% en el brazo control del OlympiAD y el 54,7 y 58,3% respectivamente en el EMBRACA (50,51).

## Inmunoterapia

A diferencia de otros tumores sólidos, el cáncer de mama ha sido considerado durante mucho tiempo un tumor “frío” desde el punto de vista inmunológico. Recientemente ha habido avances significativos en este campo, la combinación ICIs con quimioterapia ha demostrado eficacia prometedora en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico (52). Para el subtipo luminal su uso en enfermedad avanzada solo está soportada por la aprobación agnóstica para el uso de pembrolizumab en pacientes con inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) y deficiencia en el sistema de reparación de mal apareamiento (dMMR) y más recientemente para pacientes con TMB alto en el keynote 158 (53). Se esperan los resultados de los estudios en enfermedad temprana de alto riesgo.

## Tratamiento con anticuerpos conjugados con fármacos (ADC)

Los ADC son anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales que transportan fármacos citotóxicos a las células tumorales. El anticuerpo monoclonal permite el reconocimiento específico de los antígenos en las células del tumor; el complejo resultante es internalizado a través de endocitosis y degradado en los lisosomas. Como resultado, el fármaco citotóxico es liberado dentro de la célula y provoca la muerte celular. La selectividad del proceso reduce la toxicidad y ayuda a superar posibles mecanismos de resistencia (54).

El sacituzumab govitecan es un tipo de ADC que se dirige al antígeno de superficie de célula trofoblástica 2 (Trop-2). En pacientes con cáncer de mama metastásico RH+, HER2 negativo, que han progresado a terapia endocrina, un inhibidor de CDK 4/6 y al menos dos líneas de quimioterapia (que incluye el uso de un taxano), este medicamento demostró beneficio en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global versus quimioterapia (55).

En el subgrupo de pacientes que hoy se conocen como HER-2 low, que tienen RE+ y una inmuno-

histoquímica HER2 de 1+ o 2+ que resultan negativos en la hibridación *in situ*, y que han recibido al menos una línea de quimioterapia previa para enfermedad metastásica y tienen resistencia endocrina, el ADC trastuzumab deruxtecan es una opción apropiada de acuerdo con los resultados del estudio DESTINY04 (56).

## Crisis visceral

La crisis visceral (CV) es definida como una disfunción orgánica grave, donde la presencia de metástasis viscerales conlleva a un daño y riesgo de fallo de órganos vitales. Históricamente la quimioterapia había sido considerada como la primera opción de tratamiento para este grupo de pacientes -a pesar de no proporcionar ventajas en los desenlaces y no mejorar la calidad de vida (57), -bajo la presunción de que se obtienen respuestas más rápidas que podrían revertir la lesión orgánica.

Recientemente los resultados del estudio fase II RIGHT Choice, demostraron ventaja en supervivencia libre de progresión con el uso de terapia hormonal de primera línea con inhibidor de aromataza (letrozol) e iCDK4/6 (ribociclib) en pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea y RH+, sin diferencias estadísticamente significativa en el tiempo de respuesta *versus* la quimioterapia (58). Otros estudios en curso que soporten el uso de terapia dirigida sobre la quimioterapia en este escenario son el AMBRE, que compara la quimioterapia *vs.* abemaciclib más terapia endocrina en pacientes con metástasis viscerales y una carga tumoral alta, y el RIBBIT que examinará ribociclib más un inhibidor de la aromataza o fulvestrant en comparación con capecitabina con bevacizumab o paclitaxel con/sin bevacizumab en pacientes con cáncer de mama avanzado con metástasis viscerales (35).

## Conclusión

Gracias a una mejor comprensión de las vías biológicas y la identificación de nuevos biomarcadores, el panorama de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama luminal está evolucionando rápidamente. Aunque es poco probable que el cáncer de mama metastásico se cure, ha habido mejoras significativas en la supervivencia global debido a los avances en la terapia sistémica, incluida la terapia endocrina y los agentes dirigidos. No se conoce la secuencia óptima de varios agentes dirigidos y existe la necesidad de identificar los mecanismos de resistencia a las terapias establecidas actuales para desarrollar tratamientos aún más completos y personalizados.

## Referencias

1. *Cancer today* [Internet]. [consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primerde* 2019;5(1):66.
3. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017;377(19):1836-46.
4. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
6. Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Allison KH, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(2):118-26.
7. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415(6871):530-6.
8. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2006;98(17):1183-92.
9. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, van de Vijver MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol* 2010;21(4):717-22.
10. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NS-ABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *JCO* 2005;23(16\_suppl):510-510.
11. Badve SS, Baehner FL, Gray RP, Childs BH, Maddala T, Liu ML, et al. Estrogen- and Progesterone-Receptor Status in ECOG 2197: Comparison of Immunohistochemistry by Local and Central Laboratories and Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction by Central Laboratory. *JCO* 2008;26(15):2473-81.
12. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M, et al. Risk of Recurrence and Chemotherapy Benefit for Patients With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Recurrence Score Alone and Integrated With Pathologic and Clinical Factors. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4365-72.
13. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in a Randomized Trial of Chemotherapy for Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Lancet Oncol* 2010;11(1):55-65.
14. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 2022;18(21):2667-82.
15. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021;32(12):1571-81.
16. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. Consultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17\\_suppl.LBA500](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA500)

17. Tung N, Wang Y, Collins LC, Kaplan J, Li H, Gelman R, et al. Estrogen receptor positive breast cancers in BRCA1 mutation carriers: clinical risk factors and pathologic features. *Breast Cancer Res* 2010;12(1):R12.
18. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, Tung N, Olopade OI, Eisen A, et al. Oestrogen receptor status and survival in women with BRCA2-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2019;120(4):398-403.
19. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, Vakili-Azghandi M, Avan A, Sandry R, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *J Cell Physiol* 2019;234(5):5741-50.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021;384(25):2394-405.
21. Goldberg J, Pastorello RG, Vallius T, Davis J, Cui YX, Agudo J, et al. The Immunology of Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Front Immunol* 2021;12:674192.
22. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-21.
23. Cardoso F, Bardia A, Andre F, Cescon DW, McArthur HL, Telli ML, et al. KEYNOTE-756: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab vs placebo combined with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy for high-risk, early-stage estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER+/HER2-) breast cancer. *JCO* 2019;37(15\_suppl):TPS601-TPS601.
24. Addanki S, Meas S, Sarli VN, Singh B, Lucci A. Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Precision Oncology for Breast Cancers. *Int J Mol Scde* 2022;23(14):7843.
25. Pantel K, Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(7):409-24.
26. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1124-31.
27. Yang Y, Zhang J, Li JY, Xu L, Wang SN, Zhang JQ, et al. The ctDNA-based postoperative molecular residual disease status in different subtypes of early-stage breast cancer. *Gland Surde* 2022;11(12):1924-35.
28. Search Results | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. itaonsultado 20 de julio de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=early%20hormone%20receptor%20positive%20breast%20cancer>
29. Heil J, Kuerer HM, Pfof A, Rauch G, Sinn HP, Gollatta M, et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol* 2020;31(1):61-71.
30. Pfof A, Sidey-Gibbons C, Rauch G, Thomas B, Schaeffgen B, Kuemmel S, et al. Intelligent Vacuum-Assisted Biopsy to Identify Breast Cancer Patients with Pathologic Complete Response (ypT0 and ypN0) after Neoadjuvant Systemic Treatment for Omission of Breast and Axillary Surgery. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40(17):1903-15.
31. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, Ring A, Barry P, Holcombe C, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(3):178-89.
32. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent Cell-Cycle Inhibition and Upregulation of Immune Response with Abemaciclib and Anastrozole in neoMONARCH, Phase II Neoadjuvant Study in HR+/HER2- Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(3):566-80.
33. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, 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(1):33-43.
34. Agostinetti E, Gligorov J, Piccart M. Systemic therapy for early-stage breast cancer: learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(12):763-74.
35. Andrahennadi S, Sami A, Manna M, Pauls M, Ahmed S. Current Landscape of Targeted Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer. *Curr Oncol* 2021;28(3):1803-22.
36. Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2020;21(2):250-60.
37. Hafner M, Mills CE, Subramanian K, Chen C, Chung M, Boswell SA, et al. Multiomics Profiling Establishes the Polypharmacology of FDA-Approved CDK4/6 Inhibitors and the Potential for Differential Clinical Activity. *Cell Chem Biode* 2019;26(8):1067-1080.e8.

38. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treade* 2020;183(2):419-28.
39. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicinde* 2016;375(20):1925-36.
40. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicinde* 2022;386(10):942-50.
41. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicinde* 2019;381(4):307-16.
42. 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. *J Clin Oncode* 2017;35(32):3638-46.
43. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Naturde* 2012;490(7418):61-70.
44. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Thede* 2013;30(10):870-84.
45. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncode* 2014;25(12):2357-62.
46. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Mede* 2019;380(20):1929-40.
47. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncode* 2022;23(7):851-64.
48. Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Rede* 2021;23(1):85.
49. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncode* 2022;40(28):3246-56.
50. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Mede* 2017;377(6):523-33.
51. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Mede* 2018;379(8):753-63.
52. Emens LA, Adams S, Cimino-Mathews A, Disis ML, Gatti-Mays ME, Ho AY, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. *J Immunother Cancede* 2021;9(8):e002597.
53. Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, Xu L, Liu XQ, Loboda A, et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *J Immunother Cancede* 2022;10(1):e003091.
54. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Thede* 2022;7(1):1-25.
55. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. LBA76 Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitcan (SG) vs treatment of physician’s choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Annals of Oncologde* 2022;33:S1386.
56. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicinde* 2022;387(1):9-20.
57. Yang R, Lu G, Lv Z, Jia L, Cui J. Different treatment regimens in breast cancer visceral crisis: A retrospective cohort study. *Front Oncode* 2022;12:1048781.
58. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, ERALP Y, Yap YS, Im SA, et al. Abstract GSI-10: Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician’s choice combination chemotherapy. *Cancer Researcde* 2023;83(5\_Supplement):GSI-10.