PALBOCICLIB EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

REAL WORLD EVIDENCE

Autores:

DR. ROBERTO SÁNCHEZ REYES

DR. ELISEO NEFTALI DE LA CRUZ ESCOBAR

DRA. JAQUELINE AGUIRRE GÓMEZ

DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GÓMEZ

DR. ANDRÉS DE JESÚS MORÁN-MENDOZA

DR. RENÉ GÓMEZ CERDA

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

PALBOCICLIB EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO. REAL WORLD EVIDENCE

Autores:

DR. ROBERTO SÁNCHEZ REYES

DR. ELISEO NEFTALI DE LA CRUZ ESCOBAR

DRA. JAQUELINE AGUIRRE GÓMEZ

DR. ENRIQUE ISAY TALAMANTES GÓMEZ

DR. ANDRÉS DE JESÚS MORÁN-MENDOZA

DR. RENÉ GÓMEZ CERDA

PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Material de uso exclusivo para profesionales de la salud

PP-IBR-MEX-1221

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

PERMANYER
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com

www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro

Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-19418-92-0
Ref.: 7422AX221

Reservados todos los derechos
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevasen a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Autores

Roberto Sánchez Reyes

Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional La Raza
IMSS
Ciudad de México, México

Eliseo Neftali de la Cruz Escobar

Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional La Raza
IMSS
Ciudad de México

Jaqueline Aguirre Gómez

Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional La Raza
IMSS
Ciudad de México

Enrique Isay Talamantes Gómez

Servicio de Oncología Médica
Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3
Centro Médico Nacional la Raza
IMSS
Ciudad de México

Andrés de Jesús Morán-Mendoza

Departamento de Oncología Médica
Hospital de Gineco-Obstetricia
Centro Médico Nacional de Occidente
Guadalajara, Jalisco

René Gómez Cerda

Departamento Clínico Oncología Médica
Hospital de Gineco-Obstetricia
Centro Médico Nacional de Occidente
Guadalajara, Jalisco

Abreviaturas

AINE	antiinflamatorios no esteroideos
ALT	alanina aminotransferasa
AST	aspartato aminotransferasa
BAAF	biopsia aspiración con aguja fina
BIRADS	*breast imaging reporting and data system*
BT	bilirrubinas totales
CDK	cinasa dependiente de ciclina
ECOG	Grupo Oncológico Cooperativo del Este
EVA	escala visual análoga de dolor
FA	fosfatasa alcalina
FDA	*Food and Drug Administration*
FEC	5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida
Hb	hemoglobina
IC	intervalo de confianza
IV	intravenoso
PET-CT	tomografía por emisión de positrones
RE	receptor de estrógenos
RP	receptor de progesterona
SBR	escala histológica de Scarff-Bloom-Richardson
SC	subcutáneo
SG	supervivencia global
SLP	supervivencia libre de progresión
TC	tomografía computarizada
TRAM	cirugía de colgajo de miocutáneo de recto abdominal transverso

Índice

Caso Clínico
Palbociclib en cáncer de mama metastásico 1
Roberto Sánchez Reyes

Caso Clínico
Paciente premenopáusica con actividad ósea y respuesta al tratamiento 6
Eliseo Neftali de la Cruz Escobar

Caso Clínico
Cáncer de mama hormonosensible con recaída a coroides 11
Jaqueline Aguirre Gómez

Caso clínico
Cáncer de mama recurrente con mieloptisis 14
Enrique Isay Talamantes Gómez

Caso clínico
Incremento en la supervivencia libre de progresión 18
Andrés de Jesús Morán-Mendoza

Caso clínico
La evidencia de la experiencia 23
René Gómez Cerda

Caso Clínico

Palbociclib en cáncer de mama metastásico

Roberto Sánchez Reyes

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más común diagnosticado en mujeres a nivel mundial[1]. Aproximadamente el 30% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en un estadio temprano de la enfermedad experimentarán metástasis[2]. Además, cerca de un 30% de las pacientes con cáncer de mama temprano o localmente avanzado tendrán una recurrencia sistémica[3].

La prevalencia de la enfermedad metastásica es alta debido a que muchas mujeres conviven con la patología durante muchos años. Sin embargo, existe una importante carencia de datos precisos sobre la prevalencia en casi todos los países[2]. El 60-70% de los casos de cáncer de mama son positivos a los receptores hormonales (RH-positivos), por lo que la terapia endocrina constituye un pilar para la mayoría de las pacientes con cáncer de mama hormonosensible[4]. Desgraciadamente, en pacientes con cáncer de mama metastásico y con receptores hormonales positivos, la aparición de resistencia al tratamiento hormonal es frecuente[2].

Las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4 y CDK6, respectivamente) son proteínas clave en la regulación del ciclo celular durante la transición de la fase grado I a la fase S. Cuando estas moléculas se unen a la proteína D, forman el complejo ciclina D-CDK4/6, activando la proteína del retinoblastoma y conduciendo a la progresión del ciclo celular y la proliferación de la célula tumoral[4].

El palbociclib es un inhibidor oral de CDK4 y CDK6 que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2015 en combinación con letrozol para el tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptor estrogénico positivo (RE-positivo), HER2 negativo, en base a los resultados de los estudios PALOMA-1 y PALOMA-2[5,6].

A continuación, presentamos el caso clínico de una mujer posmenopáusica con diagnóstico de cáncer de mama hormonosensible recurrente que fue tratada con palbociclib y letrozol.

CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años, posmenopáusica, originaria y residente de Ciudad de México (México), contadora pública, casada, católica y sin comorbilidades ni antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual.

La paciente refiere como antecedente de importancia el diagnóstico de carcinoma ductal

de mama derecha luminal etapa clínica IIA (T2 N1 M0) en 2011, documentado por una mastografía de tamizaje.

Como tratamiento inicial fue sometida a una mastectomía radical modificada derecha en septiembre de 2020 con reporte histopatológico: carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico en la escala histológica de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grado 7 (3 + 2 + 2), con tamaño tumoral de 3.5 cm y presencia de invasión linfovascular y perineural, con presencia de 2/15 ganglios linfáticos con macrometástasis de primario conocido sin ruptura capsular.

Por enfermedad ganglionar se realizaron estudios de extensión (tomografía computarizada [TC] de tórax, abdomen y pelvis con contraste intravenoso (IV), y gammagrama óseo), sin evidencia de enfermedad a distancia.

Por el alto riesgo de recurrencia, se propuso quimioterapia adyuvante con esquema secuencial a base de antraciclinas y taxanos (cuatro ciclos de doxorubicina/ciclofosfamida y cuatro ciclos de paclitaxel trisemanal), seguido de radioterapia adyuvante 45 Gy en 15 fracciones. Se inició adyuvancia hormonal a base de tamoxifeno (perimenopáusica al diagnóstico) durante dos años y después se realizó cambio a anastrozol durante tres años, completando el bloqueo hormonal a finales de 2017.

Se mantuvo en vigilancia de manera semestral durante cuatro años. Asintomática.

PADECIMIENTO ACTUAL

En la visita de seguimiento de marzo de 2020, la paciente refirió dolor lumbar escala visual análoga de dolor (EVA) 4/10 de dos meses de evolución, que aumentaba de manera gradual en intensidad y frecuencia, pero cedía con la ingesta de analgésicos orales. En estudios paraclínicos destacó elevación de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica. La paciente también refirió pérdida de peso no cuantificada, la cual se atribuyó a cambios en la dieta. En la exploración física no se detectaron datos relevantes que consignar para el padecimiento actual.

Se completaron los estudios paraclínicos, y se solicitó TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste IV (02.01.2021), sin evidencia de actividad tumoral ganglionar o visceral, y gammagrama óseo (15.01.2021), con presencia de lesiones blásticas a nivel de la columna lumbar, torácica y esternal (Fig. 1).

Se programó biopsia ósea, la cual no se pudo realizar por motivos paramédicos asociados a la pandemia de la COVID-19.

Considerando el intervalo libre de tratamiento de cuatro años, la presencia de enfermedad recurrente ósea y el antecedente de un tumor hormonosensible al diagnóstico, se inició tratamiento a base de letrozol 2.5 mg v.o. cada 24 h de manera continua, palbociclib 125 mg v.o. cada 24 h de manera continua por 21 días y suplementación con vitamina D y calcio. Se envío a cirugía dental, previo inicio de denosumab, y fue referida al Servicio de Radiooncología para valorar radioterapia paliativa a nivel lumbar.

Acudió un mes después de iniciar el tratamiento hormonal con buena tolerancia clínica, refiriendo únicamente fatiga grado I, síntomas vasomotores esporádicos, pero

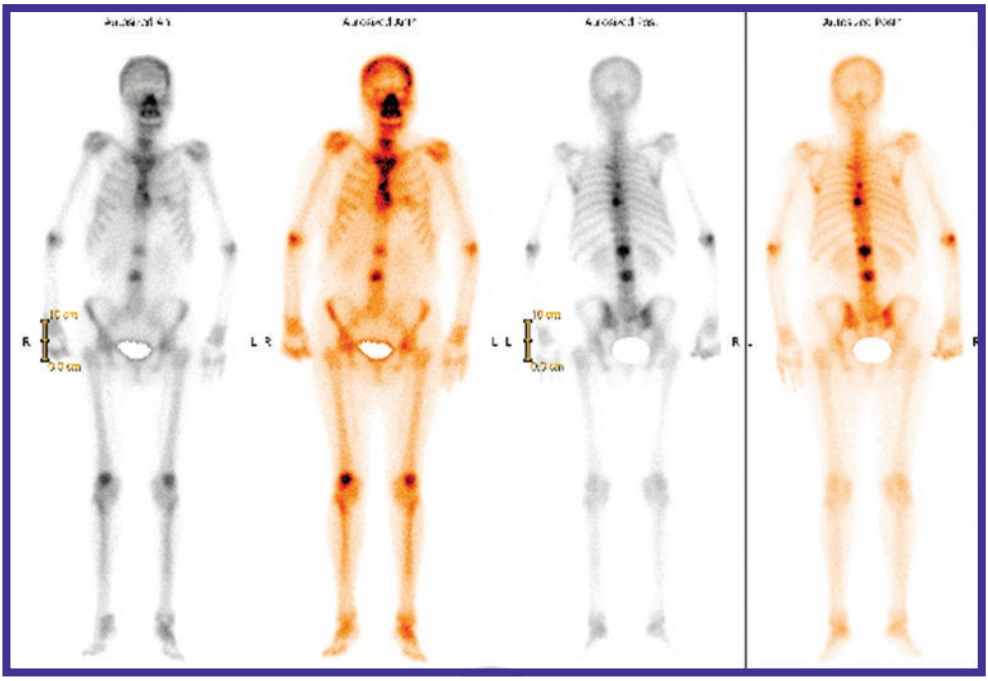


Figura 1. Gammagrama óseo (enero de 2021). *Cortesía del Dr. Roberto Sánchez Reyes*

mejoría del dolor y disminución del uso de analgésicos.

Se realizó una biometría hemática, con leucocitos de 2.7, neutrófilos totales de 1,100, hemoglobina de 12.5 g/dl, plaquetas de 140,000, sin alteraciones en química sanguínea y disminución en los valores de fosfatasa alcalina. Se agregó denosumab 120 mg sc. de manera mensual por enfermedad ósea y se continuó con el tratamiento previo a base de letrozol y palbociclib 125 mg v.o. cada 24 h por 21 días.

Posteriormente, a los cuatro meses del tratamiento, se realizó TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste IV, sin datos de actividad tumoral ganglionar o visceral, y gammagrama óseo con datos de respuesta parcial (disminución de captación a nivel esternal y en la columna torácica) (Fig. 2), buena tolerancia clínica y hematológica, presentando únicamente neutropenia grado II, manejada con suspensión temporal del medicamento, sin requerir ajuste de dosis.

Al día de hoy, la paciente tiene una supervivencia libre de progresión de 20 meses, sin dolor y asintomática, sólo con Grupo Oncológico Cooperativo del Este en Estados Unidos (ECOG) 1 (fatiga grado I), lo que demuestra el beneficio de la combinación de letrozol con un inhibidor de CDK4/CDK6 similar a lo reportado en los estudios PALOMA en primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica hormonosensible[6].

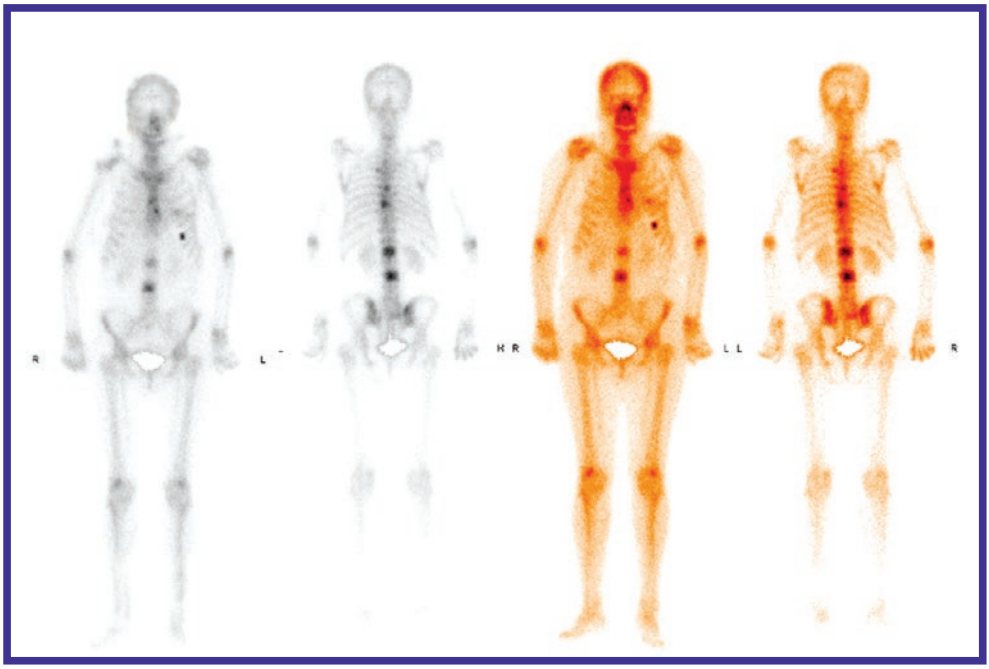


Figura 2. Gammagrama óseo (julio de 2022). *Cortesía del Dr. Roberto Sánchez Reyes*

DISCUSIÓN

El advenimiento de los inhibidores de CDK4/CDK6 ha revolucionado el panorama terapéutico del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos HER2 negativo, y deben considerarse un estándar de tratamiento en combinación con la terapia hormonal para este importante subgrupo de pacientes[11].

El desarrollo de estos fármacos procede de la evidencia de varios estudios preclínicos, en los que se identificó la dependencia de las células tumorales del cáncer de mama hormonosensible a la señalización de CDK4/CDK6 y el efecto sinérgico del bloqueo de ambas vías[7, 9, 10].

Actualmente tenemos tres fármacos de este grupo (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) aprobados en primera línea (en combinación con inhibidores de aromatasa) o en segunda (con fulvestrant), con un beneficio robusto y consistente en supervivencia libre de progresión, manteniendo o incluso mejorando la calidad de vida[8]. Las aprobaciones de los productos y sus indicaciones pueden variar en cada país, por lo que recomendamos verificar la regulación sanitaria competente.

En 2016, Finn, et al. publicaron los resultados del estudio aleatorizado, doble ciego y de fase III PALOMA-2, en el que demostraron una mejoría de la supervivencia libre de progresión (mediana de supervivencia libre de progresión de 24.8 meses en el grupo de palbociclib-letrozol contra 14.5 meses en el grupo de placebo-letrozol [razón de riesgo:

0.58; IC 95%: 0.46-0.72; p < 0.00]), comparable a lo obtenido en el caso clínico presentado[6].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
2. Guía GEICAM de Práctica Clínica Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico. Madrid;2015. ISBN: 978-84-938762-6-5.
3. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. Oncologist. 2005;10(Suppl 3):S20-9.
4. Pandey K, An Hg, Kim SK, et al. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review. Int J Cancer. 2019;145(5):1179-88.
5. Finn RS, Crown JP, Lang I, 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. Lancet Oncol. 2015;16:25-35.
6. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375:1925-36.
7. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. Breast Cancer Res. 2009;11:R77.
8. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. Curr Oncol Rep. 2019;21(3):25. doi: 10.1007/s11912-019-0769-3.
9. Yu Q, Sicinska E, Geng Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. Cancer Cell. 2006;9(1):23-32. doi:10.1016/j.ccr.2005.12.012
10. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(2):130-146. doi:10.1038/nrd4504
11. Sharifi MN, Anandan A, Grogan P, O'Regan RM. Therapy after cyclin-dependent kinase inhibition in metastatic hormone receptor-positive breast cancer: Resistance mechanisms and novel treatment strategies. Cancer. 2020;126(15): 3400-3416.

Caso Clínico

Paciente premenopáusica con actividad ósea y respuesta al tratamiento

Eliseo Neftali de la Cruz Escobar

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años de edad, originaria y residente de Ciudad de México, ama de casa, escolaridad preparatoria y católica.

Antecedentes heredofamiliares: padre con hipertensión arterial, madre con antecedente de cáncer de mama a los 56 años y dos hermanos aparentemente sanos.

Antecedentes personales no patológicos: sedentaria, alimentación adecuada en cantidad y calidad, y en su vivienda cuenta con todos los servicios básicos.

Antecedentes patológicos: alergias, transfusionales negados, niega tabaquismo y otras toxicomanías, mastectomía radical izquierda en octubre de 2012, reconstrucción con cirugía de colgajo de miocutáneo de recto abdominal transverso (TRAM) y mastopexia de la mama derecha en mayo de 2016; niega comorbilidades.

Antecedentes ginecológicos: menarca a los 10 años, con ciclos regulares cada 28 días; un embarazo, una cesárea en abril de 2011 y amenorrea desde 2014.

Su padecimiento empezó en diciembre de 2011 con autopalpación de un nódulo en la mama izquierda. La paciente se encontraba en el segundo trimestre de embarazo. Fue valorada por un ginecólogo de segundo nivel de atención, quien identificó un nódulo de 2.5 cm, irregular y móvil en el cuadrante superior externo de la mama izquierda y adenopatía axilar ipsilateral de 1 cm móvil. Se realizó ultrasonido de mama, en el cual se reportó nódulo sólido e irregular en radio de las dos líneas b de 2.7 cm y adenopatía axilar con engrosamiento cortical y pérdida de hilio graso *breast imaging reporting and data system* (BIRADS) 5. Se realizó biopsia *tru-cut* de la lesión de mama y biopsia por aspiración con aguja fina del ganglio axilar. El reporte histopatológico fue de carcinoma ductal infiltrante, sin patrón específico, de grado II, invasión linfovascular positiva e invasión perineural negativa. Inmunohistoquímica receptor de estrógenos del 90%, receptor de progesterona del 70% y HER2 negativo. Ganglio axilar positivo para células de carcinoma. La paciente fue referida a un hospital de tercer nivel de atención para manejo especializado por oncología médica. A su ingreso se le realizó ultrasonido de hígado, sin evidencia de lesiones focales, y estudios de laboratorio, con hemoglobina de 11.8 mg/dl y el resto de parámetros normales. Debido a que la paciente cursaba con embarazo de 19.4 semanas, se presentó el caso en comité de

tumores, en donde se acordó manejo con quimioterapia neoadyuvante. Recibió manejo con esquema FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) cada 21 días por seis ciclos, sin toxicidad limitante y con respuesta clínica parcial, con nódulo residual de 2 cm en la mama izquierda. Se realizó cesárea a las 37 semanas, obteniendo un producto vivo sin alteraciones. En julio de 2012 la paciente fue sometida a mastectomía radical izquierda. El resultado de patología fue carcinoma ductal infiltrante residual de 1.7 cm, de grado II, asociado a carcinoma ductal *in situ* en la mama izquierda, márgenes quirúrgicos negativos, 3/12 ganglios positivos, dos de ellos con ruptura capsular.

La paciente recibió radioterapia adyuvante a las 10 semanas e inició terapia de bloqueo hormonal adyuvante con tamoxifeno 20 mg cada 24 h durante cinco años. En febrero de 2016 se realizó reconstrucción de la mama izquierda con TRAM y mastopexia derecha. Concluyó el tratamiento en octubre de 2017. Se egresó para continuar vigilancia en una unidad de medicina familiar.

En agosto de 2020 inició con dolor en la cadera derecha, que incrementó en intensidad hasta generar limitación funcional condicionada por incapacidad para la deambulación, asociado a pérdida de peso de cuatro kilos en los últimos tres meses. Inició manejo con analgésicos opioides a dosis crecientes, con discreta mejoría de la sintomatología pero persistiendo con la limitación funcional.

En septiembre de 2020 se le realizó estudio de tomografía por emisión de positrones (PET-TC), en el que se identificaron múltiples lesiones líticas en esqueleto axial y apendicular; las más representativas en la séptima vértebra cervical, sacro y acetábulo derecho, con alto riesgo de fractura por destrucción de cortical, sin evidencia de enfermedad visceral (Fig. 1). Se solicitó interconsulta a ortopedia-tumor ósea, quienes no indicaron manejo quirúrgico. En octubre de 2020 recibió radioterapia paliativa a la pelvis de 30 Gy en 10 fracciones. Se solicitó perfil hormonal, el cual resultó sugerente de premenopausia.

En diciembre de 2020 inició manejo con doble bloqueo hormonal a base de goserelina 3.6 mg cada 28 días, letrozol 2.5 mg cada 24 h y palbociclib 125 mg cada 24 h por 21 días cada 28 días.

La paciente presentó adecuada evolución clínica. Después del segundo ciclo presentó resolución del dolor de la cadera derecha y tolerancia al tratamiento; únicamente reportaba síntomas vasomotores leves y, por laboratorios, neutropenia de grado II asintomática. Se realizó estudio de PET-CT en junio de 2021 después de seis ciclos de tratamiento, en el que se identificaron múltiples lesiones de aspecto blástico y mixto con predominio lítico, la mayor de T2 con $SUV_{máx}$ de 4.6. La respuesta fue muy importante en la hemipelvis derecha, sin presencia de actividad hipermetabólica ni formación de hueso a nivel del acetábulo derecho (Fig. 2).

Actualmente la paciente ha completado 19 ciclos de tratamiento, clínicamente se encuentra asintomática, Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) 0, no consume analgésicos, no presenta ninguna limitación funcional y sin datos de toxicidad secundaria al medicamento.

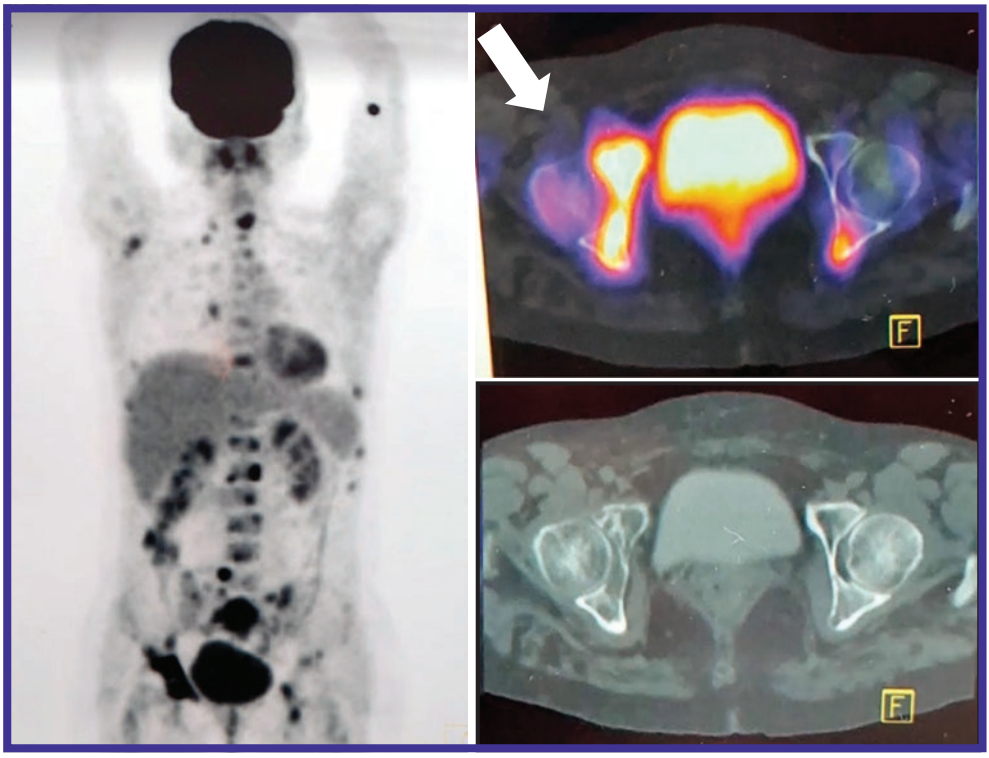


Figura 1. PET-CT (19 de septiembre de 2020) que muestra múltiples lesiones óseas de aspecto lítico en esqueleto axial y apendicular; las más representativas en C7, con $SUV_{máx}$ de 6.4, sacro, con $SUV_{máx}$ de 7.1, y acetábulo derecho, con $SUV_{máx}$ de 7.6, la cual presenta importante componente lítico con riesgo de fractura por destrucción de cortical de hueso derecho. *Cortesía del Dr. Eliseo Neftali de la Cruz Escobar*

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se presenta el caso de una paciente premenopáusica con cáncer de mama que presentó recurrencia ósea sintomática con limitación funcional, recibió manejo con doble bloqueo hormonal y palbociclib, con respuesta y resolución completa de los síntomas. Los objetivos del tratamiento del cáncer de mama metastásico son prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida mediante la reducción de los síntomas relacionados con el cáncer[6]. Para lograr estos objetivos es necesario un enfoque individualizado y basado en la evidencia científica. Previamente la quimioterapia era considerada la primera opción de tratamiento en las mujeres premenopáusicas con recurrencia sistémica[6]. En un metaanálisis de Cochrane realizado en 2003 en el que se incluyeron ensayos aleatorizados se comparó la quimioterapia versus la terapia endocrina, demostrando que la quimioterapia estaba asociada a una mayor respuesta a expensas de un

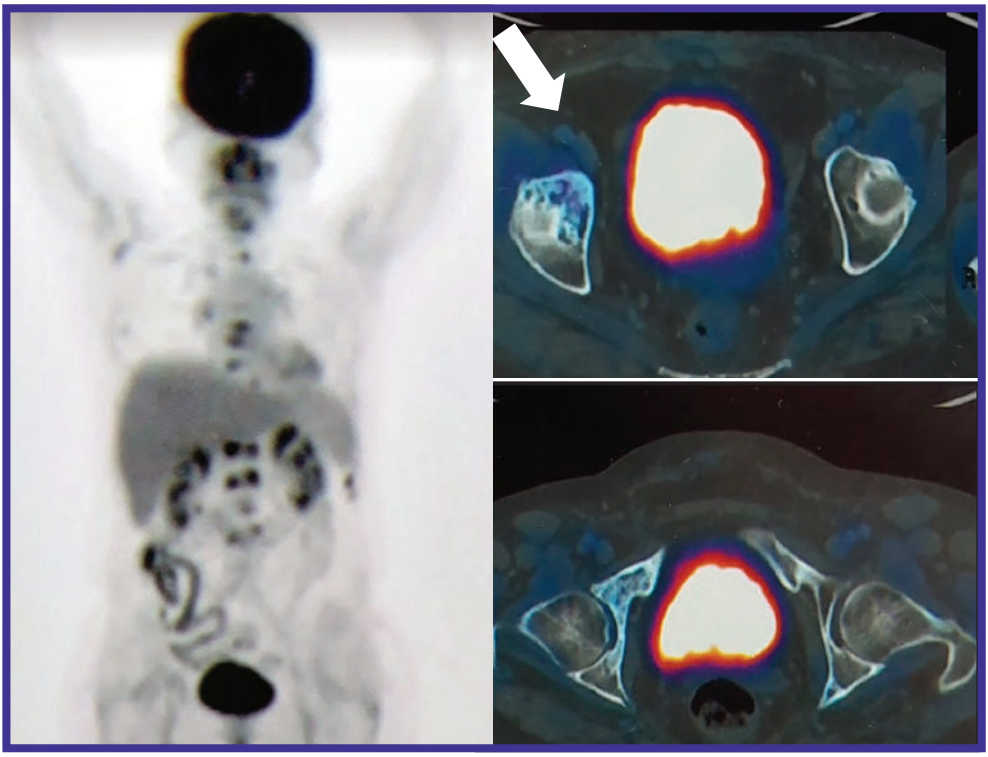


Figura 2. PET-CT (23 de junio de 2021) que muestra múltiples lesiones de aspecto blástico y mixto con predominio lítico, la mayor de T2 con $SUV_{máx}$ de 4.6. Respuesta muy importante en la hemipelvis derecha, sin presencia de actividad hipermetabólica y formación de hueso a nivel de acetábulo derecho. *Cortesía del Dr. Eliseo Neftali de la Cruz Escobar*

incremento en la toxicidad, sin beneficio adicional en la supervivencia global[1].

La activación de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) promueve la progresión del ciclo celular, y la regulación anormal del ciclo celular favorece la carcinogénesis como consecuencia de una proliferación celular incontrolada. Las CDK activadas conducen a inestabilidad genómica, proliferación desregulada e inestabilidad cromosómica, lo que genera ventajas proliferativas y susceptibilidad a alteraciones genéticas[2]. Por tanto, la actividad catalítica de CDK4 o CDK6 regula un punto crítico para la transición de la fase G1 a la fase S comprometiendo la división de la célula. En la actualidad, existen tres inhibidores de CDK4 y CDK6 aprobados en México para su uso en pacientes con cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivos/HER2 negativo en primera línea de tratamiento en combinación con un inhibidor de aromatasa: palbociclib, ribociclib y abemaciclib[2,5]. Palbociclib es una molécula pequeña tomada oralmente y es un inhibidor altamente selectivo, reversible, de

las cinasas dependientes de la ciclina (CDK) 4 y 6, bloqueando la fosforilación de Rb y previniendo la liberación del factor de transcripción E2F1, lo que conduce a la detención de la fase G1 y la supresión del crecimiento tumoral[3]. La vida media de eliminación de palbociclib es de casi 29 h. La principal región metabólica es el hígado, siendo metabolizado por SULT2A1 y CYP3A, y las principales vías de excreción son las heces (74.1%) y los riñones (17.5%)[3]. En el estudio PALOMA-2 se mostró que el beneficio en la supervivencia libre de progresión de palbociclib combinado con letrozol se produjo independientemente de la edad, el estado funcional, el sitio de la enfermedad, el uso de quimioterapia o terapia endocrina previa, el intervalo libre de enfermedad después del tratamiento adyuvante o el subtipo histológico, con una adecuada tolerancia clínica[4]. En consecuencia, actualmente el uso de inhibidores de CDK6/4 asociado a terapia de bloqueo hormonal se considera el estándar de tratamiento de primera línea en enfermedad avanzada[4].

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD002747.
2. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2016;45:129-38.
3. Ibrance® Palbociclib. Información Para Prescribir. Reg. Número: 251M2016 SSA IV. Disponible en: https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=9483
4. Finn RS. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer, PALOMA-2. N Engl J Med. 2016;375:1925.
5. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. Curr Oncol Rep. 2019;21(3):25. doi: 10.1007/s11912-019-0769-3.
6. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29(8):1634-1657. doi:10.1093/annonc/mdy192

Caso Clínico

Cáncer de mama hormonosensible con recaída a coroides

Jaqueline Aguirre Gómez

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente con antecedente de cáncer de mama luminal con recaída al concluir adyuvancia a un sitio atípico: coroides. La recaída es corroborada mediante tomografía espectral, y también se documenta actividad tumoral ósea en múltiples sitios. Es tratada con palbociclib más letrozol como primera línea de tratamiento, con respuesta clínica y por imagen a la primera evaluación.

INTRODUCCIÓN

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama han disminuido aproximadamente un 40% desde 1995[1]. La enfermedad metastásica constituye uno de los mayores retos, debido a que se trata de una condición incurable. Existen diferentes avances en todos los subtipos de cáncer de mama en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión[2].

Nos referimos a metástasis cuando las células cancerosas se separan del tumor original, viajan a través del sistema sanguíneo o linfático y forman un nuevo tumor[3].

La enfermedad con receptores hormonales positivos y HER2/neu negativo representa dos tercios de la totalidad del cáncer de mama, y la terapia endocrina es la primera línea terapéutica. Con la incorporación de los inhibidores de ciclina dependiente de cinasa 4/6 (CDK4/6) se consiguió uno de los mejores avances en la terapéutica de pacientes de recién diagnóstico hormonosensibles[2].

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Antecedenetes de importancia

La paciente es estomatóloga pensionada.

Hipertensión arterial sistémica desde hace siete años y en control con enalapril. Cáncer en la mama izquierda en etapa IIA, receptores de estrógeno del 90%, receptores de progesterona del 20%, HER2/neu negativo. Tratada con mastectomía más disección radicar de axila en agosto de 2016, con hallazgos de carcinoma ductal infiltrante de 1 cm y 2/19 ganglios con metástasis.

La paciente recibió quimioterapia adyuvante con tres ciclos de antraciclinas y tres ciclos de taxanos, concluyendo en febrero de 2017, y posteriormente radioterapia adyuvante. Continúa con tamoxifeno hasta febrero de 2022.

Interrogatorio

La paciente refiere disminución de la agudeza visual en ambos ojos, así como sensación de cuerpo extraño en el ojo izquierdo en marzo de 2022 y dolor lumbar. Inició tratamiento con gotas oftálmicas lubricantes, sin mejoría, por lo que retomó el seguimiento en oncología en julio de 2022.

Exploración física

Se detecta ausencia quirúrgica de la mama izquierda, sin actividad tumoral palpable. Alteración en la exploración de fondo de ojo izquierdo, por lo que es valorada por oftalmología.

Respecto a los estudios de soporte diagnóstico y resultados, se realiza tomografía de tórax, abdomen y pelvis, gammagrama óseo y tomografía láser espectral.

Diagnóstico

Es cáncer de mama izquierda hormonosensible, con recaída ósea (cráneo, esternón, columna, pelvis, arcos costales) y a coroides.

Interconsultas

En oftalmología es interconsultada por la alteración visual, así como en la exploración de fondo de ojo, por lo que se complementa con tomografía oftálmica espectral.

Tratamiento

En julio de 2022 la paciente inicia tratamiento con palbociclib 125 mg por 21 días y siete días de descanso más letrozol 2.5 mg cada 24 h continuo. Sigue con el mismo manejo hasta la fecha.

Evolución

Tras el tratamiento la paciente presenta mejoría del dolor óseo y de la alteración visual, así como disminución del tamaño del tumor coroideo, medido en tomografía espectral ocular.

Resultados clínicos

Muestra disminución del espesor espectral del tumor coroideo de acuerdo a la tomografía láser espectral (Fig. 1).

COMENTARIOS

Se orienta terapia de acuerdo al perfil de la recaída.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama recurrente es un reto para el oncólogo, quien debe perfilar cada caso a fin de intentar obtener los máximos beneficios de cada terapia para mejorar la calidad de vida de las pacientes y su respuesta terapéutica.

RECOMENDACIONES

Se sugiere dictar la terapéutica según el entorno clínico en el que se presenta el caso.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al personal médico de La Raza (doctores Talamantes, Karelly, Maru, Roberto

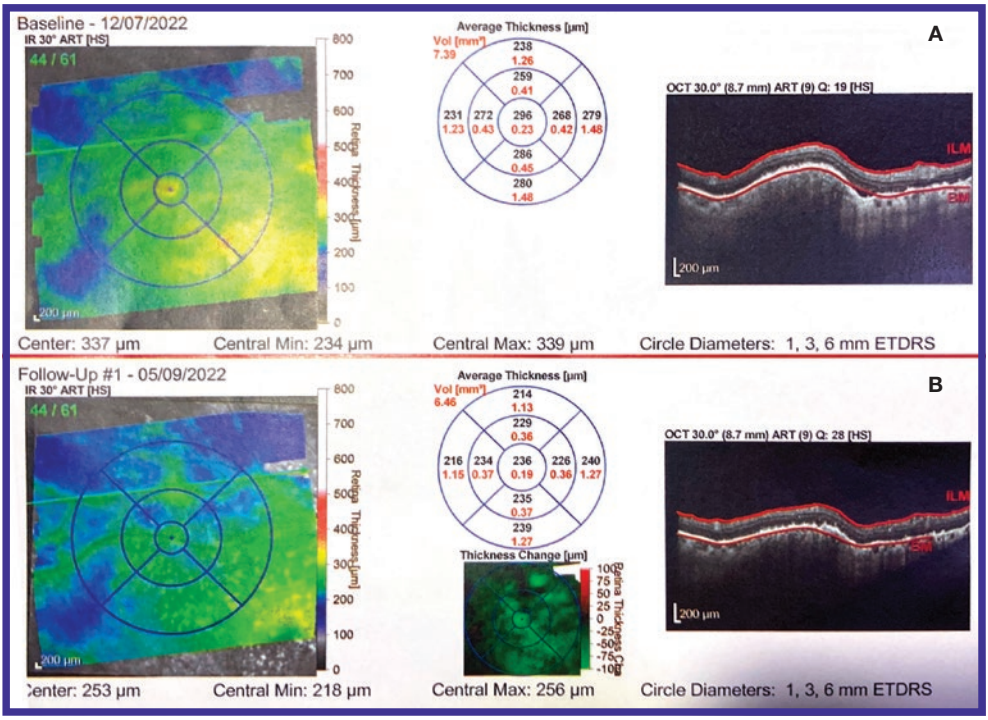


Figura 1. Tomografía oftalmica espectral. **A:** Imágenes de 12-07-2022; **B:** seguimiento post tratamiento con Palbociclib más letrozol, resultados de 5-09-2022.

y Eliseo) y a sus pacientes, que día a día son una motivación para nosotros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lord SJ, Bahlmann K, O'Connell DL, et al. De novo and recurrent metastatic breast cancer – A systematic review of population-level changes in survival since 1995. eClinicalMedicine [Internet]. 2022;44:101282. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101282
2. Miglietta F, Bottosso M, Griguolo G, et al. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival. ESMO Open [Internet]. 2022;7(2):100409. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100409
3. Carbajal-Saldaña B, Maffuz-Aziz A, Guadarrama-Orozco JA, et al. Clinical practice guide for the management of breast cancer in early, locally advanced and metastatic stages. Gac Mex Oncol. 2018;17(3):123-81.

Caso clínico

Cáncer de mama recurrente con mieloptisis

Enrique Isay Talamantes Gómez

RESUMEN

Se trata de una paciente joven, de 45 años, con diagnóstico de cáncer de mama en etapa clínica IIIA en 2014, a escasos 37 años, que cursa con recaída en marzo de 2021 a múltiples sitios, siendo actualmente posmenopáusica.

INTRODUCCIÓN

La mieloptisis es un tipo de recaída ósea poco frecuente; corresponde a menos del 10% de los casos con cáncer de mama recurrente óseo. La infiltración en la médula ósea de células no hematopoyéticas debe ser documentada por biopsia y es la causa de citopenias como anemia, trombocitopenia, neutropenia y diferentes grados de pancitopenia[1].

La infiltración a hueso de manera extensa puede dar como resultado mieloptisis, que es la sustitución del tejido hematopoyético normal por células malignas[2].

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Antecedentes de importancia

La paciente es una mujer de 45 años, con antecedente de tabaquismo (índice tabáquico de 10). Por lo demás, sin datos asociados al padecimiento.

En 2014 se autodetectó un nódulo mamario derecho, que por mastografía más ultrasonido mamario se reportó como de BIRADS 4 (Breast Imaging-Reporting and Data System). La biopsia reporta carcinoma ductal infiltrante, receptores de estrógenos (RE) del 90%, receptores de progesterona (RP) del 10%, HER2/neu negativo, Ki67 del 15%, que se etapifica como IIIA (cT3 cN1 M0). La paciente recibe quimioterapia neoadyuvante, con residual posmastectomía radical modificada de 1 × 1 cm en mama y axila, sin evidencia de malignidad en la disección radical.

Recibe radioterapia adyuvante y tamoxifeno por cinco años, concluyendo en junio de 2020.

En marzo de 2021 presenta tumoración supraclavicular derecha de 5.5 cm, por lo que acude a valoración. En estudios de extensión se documenta recaída ósea, hepática y supraclavicular derecha. Además, cursa con pancitopenia, por lo que se realiza biopsia de la médula ósea, corroborándose mieloptisis.

Interrogatorio

En el seguimiento ha cursado con disminución del tamaño tumoral de la lesión

Figura 1. Lesión hepática en el segmento 5 de 4 × 3 cm con edema periférico.

supraclavicular derecha. Además, cursa con dolor lumbar de intensidad 7/10 de la escala análoga de dolor, con evolución a 2/10 con el tratamiento indicado.

Exploración física

Ausencia quirúrgica de mama derecha, tumoración pétrea supraclavicular derecha de 2 cm, no dolorosa.

Estudios de soporte diagnóstico y resultados

Reporte histopatológico de la recurrencia: biopsia de tumoración supraclavicular derecha con carcinoma poco diferenciado por inmuno histoquímica RE del 80%, RP del 70%, HER2/neu negativo y Ki67 del 35%.

En la bioquímica del 11 de marzo de 2021 se reporta: hemoglobina de 9, hematocrito de 36, leucocitos de 1.8, neutrófilos de 900 y plaquetas en 150,000. Además, AST de 60, ALT de 76 y FA de 280.

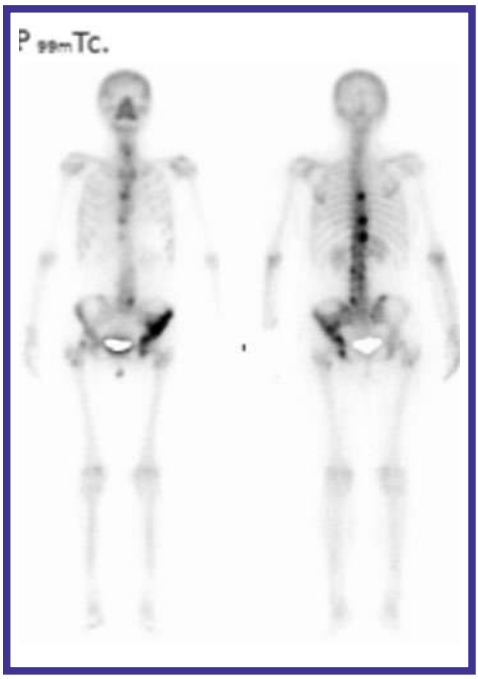


Figura 2. Gammagrama óseo basal, en el que se observan lesiones óseas blásticas en C6, T1, T6, T9, T10, T11, T12, L1, L2, L5, S1, cuello y cabeza femoral derecha, acetábulo izquierdo e ilíaco izquierdo.

La biopsia de la médula ósea muestra infiltración por carcinoma.

Diagnóstico

Cáncer de mama derecha luminal con recaída a múltiples sitios, así como mieloptisis (Figs. 1 y 3).

Interconsultas

Oncología quirúrgica valora a la paciente para realizar una biopsia supraclavicular derecha.

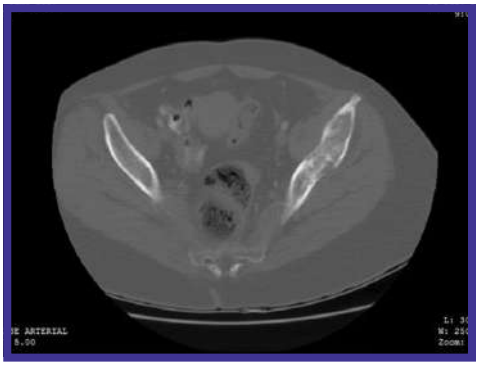


Figura 3. Respuesta.

Hematología valora el caso y, ante la alta sospecha de infiltración ósea, realiza biopsia de hueso.

Tratamiento

Se decide tratamiento con CDK4/6 más IA. Se opta por el esquema de palbociclib 100 mg día 1 a 21 más 7 días de descanso, letrozol 2.5 mg por vía oral continuo y denosumab 120 mg mensual.

Evolución

Desde el inicio del tratamiento sistémico, la paciente ha cursado con mejoría del dolor óseo y disminución del tamaño tumoral supraclavicular derecho, así como mejoría de todas las lesiones en estudios de extensión.

Ameritó ajuste de dosis a 75 mg debido a citopenias, sin perder beneficio clínico.

Resultados clínicos

En la tomografía de seguimiento de noviembre de 2022 se documenta beneficio clínico, con reducción del tamaño de las lesiones hepáticas y óseas (Figs. 3-5).

Figura 4. Lesiones óseas blásticas en C6, T1, T6, T9, T10, T11, T12, L1, L2, L5, S1, cuello y cabeza femoral derecha, acetábulo izquierdo e ilíaco izquierdo.

Figura 5. Lesión hepática en el segmento 5 de 3 × 2 cm con retracción capsular.

COMENTARIOS

Para el tratamiento del cáncer de mama en escenario de enfermedad metastásica en

menopausia y luminal tenemos diferentes opciones terapéuticas. Se decide agregar también farmacoterapia para disminución de la resorción ósea.

Para el caso de diagnóstico de mieloptisis como uno de lo sitios de metástasis no contamos con perfilamiento, aunque se reporta un caso de éxito tratado sin quimioterapia en dicha circunstancia con CDK4/6.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Siempre se contó con consentimiento informado en cada intervención respecto al caso clínico presentado.

DISCUSIÓN

Lo correcto en cuanto a la terapia sistémica del cáncer de mama recurrente es el perfilamiento de las pacientes; sin embargo, en aquellos casos en que pueden ser encuadrados los tres fármacos, es importante optar por el fármaco que otorgue más beneficio a la paciente. En este caso se decide el uso de palbociclib debido a la enfermedad ósea voluminosa con mieloptisis.

CONCLUSIONES

La única forma de corroborar la mieloptisis es por medio del análisis directo de las células de la médula ósea, es decir, que se requiere una biopsia de la médula ósea[1,2].

RECOMENDACIONES

Al contar con los tres fármacos CDK4/6, para el estándar de primera línea es importante elegir el que otorgue más beneficio.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Pfizer por permitirme compartir la experiencia de nuestro centro, así como al personal médico que labora en el Centro Médico Nacional La Raza.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Angelo G, Hotz AM. Myelophthisis in breast cancer. Am J Hematol. 2011;86(1):70-1.
2. De Oliveira LR, Ferreira TC, de Meneses ACO. Myelophthisis as first manifestation of failure of chemotherapy in breast cancer. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(3): 245.

Caso clínico

Incremento en la supervivencia libre de progresión y mejoría de la calidad de vida en paciente con cáncer de mama recurrente metastásico con receptores estrógenos positivos y HER2 negativo tratada con fulvestrant más palbociclib

Andrés de Jesús Morán-Mendoza

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama con receptor hormonales positivos y HER2 negativo recurrente sistémico es un reto clínico en donde el objetivo primario es incrementar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la calidad de vida, siendo un objetivo secundario el beneficio en la supervivencia global (SG)[1].

En esta ocasión se presenta un caso de cáncer de mama recurrente sistémico con receptores hormonales positivos que previamente había recibido en la adyuvancia inhibidor de aromatasa, de tal manera que la paciente fue candidata a tratamiento sistémico endocrino con palbociclib + fulvestrant. Como se podrá observar en la descripción del caso, se obtuvo tanto un beneficio en la respuesta objetiva, la calidad de vida y la SLP.

CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años que, en 2016, cuando contaba con 48 años, se le diagnosticó cáncer de mama derecha en estadio clínico IIIa, realizándose mastectomía radical modificada en abril de 2016, con reporte histopatológico de carcinoma canalicular infiltrante con tamaño tumoral de 2 cm, pobremente diferenciado y con 4 de 24 ganglios positivos a metástasis de la disección axilar. La inmunohistoquímica mostró receptores estrógenos y progesterona positivos, y la expresión de Ki67 fue del 40%, realizándose estudios de extensión, los cuales fueron negativos a enfermedad metastásica. Debido a los evidentes factores de riesgo para recurrencia local y sistémica, la paciente recibió quimioterapia adyuvante con esquema secuencial por ocho ciclos (cuatro ciclos de doxorubicina-ciclofosfamida seguidos de cuatro ciclos de docetaxel), que terminó en octubre de 2016, además de radioterapia adyuvante, que terminó en febrero de 2017. Debido a que era posmenopáusica, inició en diciembre de 2016 terapia endocrina adyuvante con letrozol 25 mg por vía oral cada 24 h, con el plan de completar un mínimo de cinco años; sin embargo, presentó recurrencia.

En diciembre de 2020 (cuatro años después del inicio de la adyuvancia), la paciente refiere dolor en la articulación coxofemoral izquierda, con una escala visual análoga de 7-8/10 que le impedía la deambulación, por

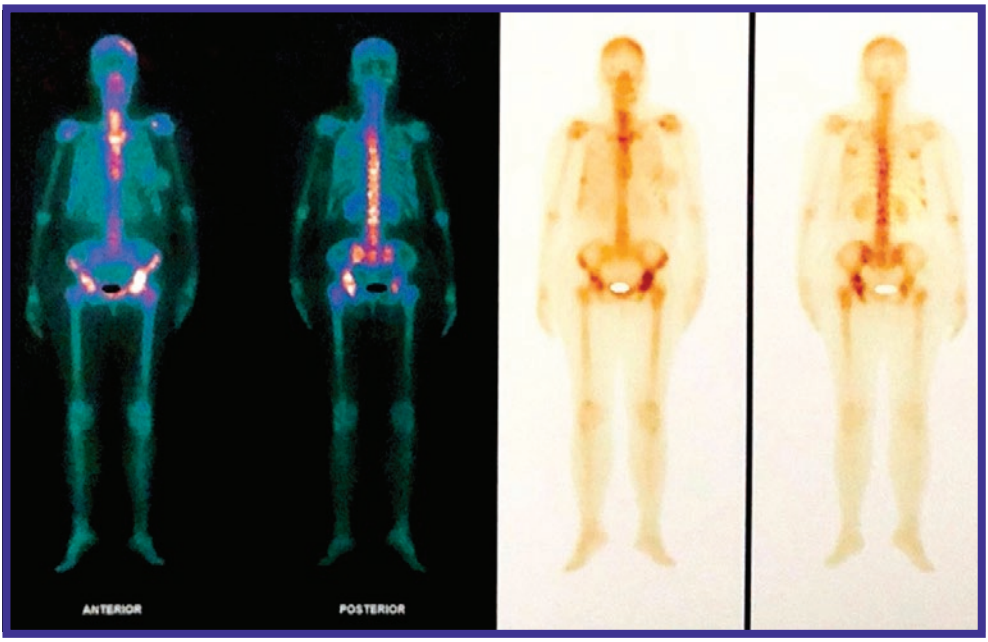


Figura 1. Gammagrama óseo en marzo de 2021. *Cortesía del Dr. Andrés de Jesús Morán-Mendoza*

lo que presentó caída de su propia altura. Acudió al médico traumatólogo, quien descartó fractura y recomendó analgésicos y reposo; sin embargo, el dolor óseo en la pierna izquierda y en columna lumbar se incrementó progresivamente y persistió a pesar del uso de analgésicos, por lo que requirió uso de silla de ruedas. Acudió a evaluación a consulta de oncología médica, realizándosele gammagrama óseo en marzo de 2021, donde se detectó recurrencia ósea múltiple a nivel de la región frontoparietal izquierda, costillas de ambos hemitórax, vértebras de la columna dorsal y lumbar, ambos huesos ilíacos, predominio del lado izquierdo, así como en ambos fémures a nivel del tercio medio y superior (Fig. 1). En ese momento, en la exploración física no se evidenciaron lesiones clínicas palpables que sugirieran enfermedad recurrente a nivel locorregional. En los estudios adicionales de extensión con tomografía computarizada de tórax y abdomen se detectó metástasis a nivel del hígado. Los exámenes de laboratorio fueron normales, sin disfunción hepática y con calcio en parámetros normales.

En marzo de 2021, la paciente recibe radioterapia con finalidad paliativa a la pelvis del lado izquierdo por 15 fracciones; durante abril de 2021 recibió dos ciclos de eribulina a 1.4 mg/m^2 días 1 y 8, con mala tolerancia, presentando náusea y vómito, diarrea, radiodermitis en la piel interglútea de grado II y rectorragia secundaria a coloproctitis por radioterapia, por lo que se suspende la continuidad de la radioterapia a

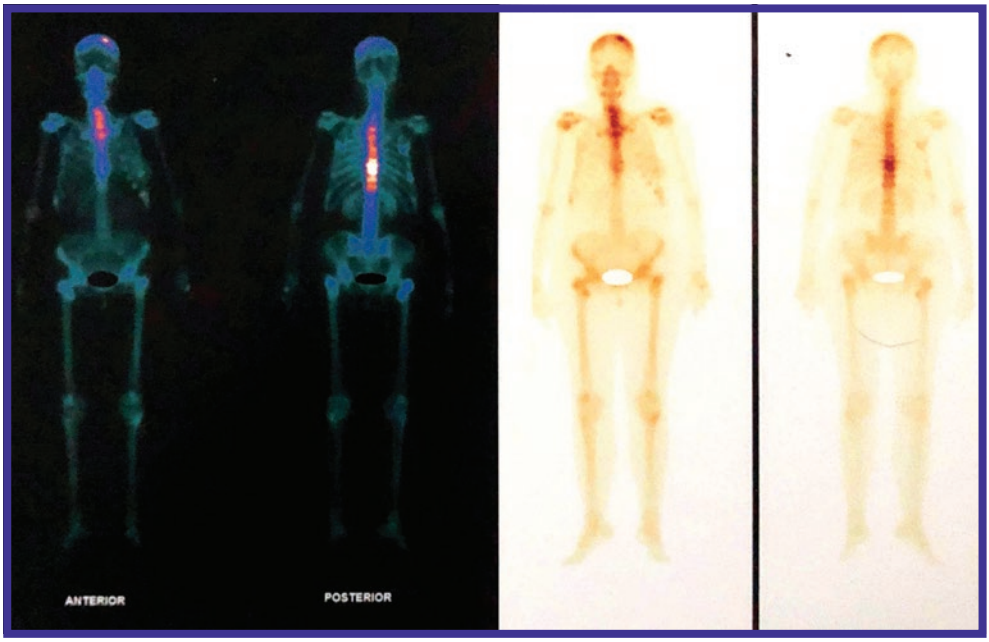


Figura 2. Gammagrama óseo en noviembre de 2022. *Cortesía del Dr. Andrés de Jesús Morán-Mendoza*

la columna y se suspende eribulina sin evaluar la respuesta oncológica.

En mayo de 2021 se inicia tratamiento con fulvestrant + palbociclib + ácido zoledrónico, iniciándose impregnación de fulvestrant (tres dosis cada dos semanas de 500 mg intramuscular) y palbociclib 125 mg por vía oral cada 24 h durante 21 días, además de ácido zoledrónico intravenoso cada cuatro semanas. En el primer ciclo de tratamiento se realizó reducción de dosis de palbociclib de 125 a 100 mg por presencia de neutropenia lográndose tolerancia, sólo destacándose como toxicidad astenia, adinamia de grado I y eventualmente diarrea asociada a coloproctitis por radioterapia, así como anemia de grado I. No fue necesaria la suspensión de ciclos ni el ajuste de dosis subsecuentes.

La enfermedad se evaluó de forma objetiva en intervalos de cada 3-4 meses a través de tomografía. En junio de 2021 se documenta respuesta parcial en el hígado y en la tomografía de septiembre de 2021 se encuentra respuesta completa, manteniéndose de esta manera en los estudios sucesivos.

En lo que respecta a la enfermedad ósea, se evalúo a través de gammagrafía con mejoría clínica de las lesiones del hueso, como se puede observar en la comparativa de la primera y última gammagrafía, realizada en septiembre de 2022 (Fig. 2).

Es de destacar que a partir del tercer ciclo de tratamiento fue evidente una mejoría sintomática en el dolor óseo, lográndose una mejora en la movilidad de manera tal que la silla de ruedas ya no fue necesaria, progresando a bastón, que utiliza hasta la actualidad, logrando una independencia en su movimiento.

En este momento (febrero de 2023) la paciente inicia su ciclo 19 consecutivo de fulvestrant, palbociclib y ácido zoledrónico, con una sostenida respuesta radiológica, gammagráfica y en calidad de vida. Tiene programados estudios de evaluación de la respuesta en marzo de 2023.

COMENTARIOS

En el presente caso se alcanzó un beneficio en la calidad de vida en los primeros tres ciclos de tratamiento. Se encontró una mejora evidente en el dolor óseo, lográndose independencia en el caminar con ayuda de bastón, que aún utiliza de forma esporádica. También es de destacar la presencia de una respuesta radiológica completa de la enfermedad visceral, la cual se ha mantenido hasta la fecha, así como la respuesta gammagráfica y el hecho de mantenerse libre de progresión hasta el momento por 19 meses.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los objetivos primarios del tratamiento del cáncer de mama metastásico o recurrente con receptores hormonales positivos y HER2/neu negativo es la SLP y la calidad de vida. Se considera un objetivo secundario el incremento de la SG, especialmente en líneas subsecuentes de tratamiento[1].

En el presente caso, la decisión terapéutica se basa en una sólida evidencia científica derivada de los resultados del estudio PALOMA-3, publicado en su análisis final en 2016, en el que se valida el uso de la combinación de fulvestrant y palbociclib, lográndose el objetivo primario de incremento de la SLP, siendo la mediana de 9.5 meses intervalo de confianza 95% (IC 95%): 9.2-11.0) en el grupo de fulvestrant + palbociclib y de 4.6 meses (IC 95%: 3.5-5.6) en el grupo de fulvestrant + placebo (razón de riesgo: 0.46; IC 95%: 0.36-0.59; $p < 0.0001$)[2].

Como es evidente en este caso, la SLP de 19 meses duplica la mediana reportada en el estudio PALOMA-3, en donde correspondió a 9.5 meses, lo cual nos permite inferir que impulsará un incremento en la SG en el presente caso[2].

Sin embargo, la SG reportada en el estudio PALOMA-3 ha sido un punto de análisis internacional, ocasionando discusiones y controversias, especialmente ante el incremento de la SG mostrada por otros inhibidores de ciclinas (ribociclib-MONALEESA-3, abemaciclib-MONARCH 2) en un escenario similar[3,4].

En agosto de 2022 se publicó un análisis exploratorio actualizado de la SG en PALOMA-3, con una mediana de seguimiento de 73.3 meses, donde se muestra un incremento estadísticamente significativo en la mediana de la SG de 34.8 meses (IC 95%: 28.8-39.9) en el grupo de palbociclib y de 28.0 meses (IC 95%: 23.5-33.8) en el grupo de placebo (razón de riesgo estratificado: 0.81; IC 95%: 0.65-0.99). La tasa de SG a seis años (IC 95%) fue del 19.1% (14.9-23.7) y del 12.9% (8.0-19.1) en los grupos de palbociclib y placebo, respectivamente[5].

Adicionalmente a lo anterior, existen una serie de publicaciones derivadas de los estudios de evidencia del mundo real que sustentan el beneficio en las tasas de SLP y supervivencia, como se mostró en el estudio IRIS-US y los hallazgos de la experiencia en Latinoamérica en el estudio RENATA[6,7].

En consecuencia, podemos concluir que, tal como se ilustra en este caso, con el uso de la combinación de fulvestrant y palbociclib es posible lograr un incremento en la SLP con una buena tolerancia, toxicidad limitada y paliación exitosa, con incremento en la calidad de vida, por lo que los objetivos primarios del tratamiento están claramente alcanzados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seidman AD, Bordeleau L, Fehrenbacher L, et al. National Cancer Institute Breast Cancer Steering Committee Working Group Report on Meaningful and Appropriate End Points for Clinical Trials in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(32):3259-68.
2. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.
3. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(1): 116-24.
4. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021;32(8):1015-24.
5. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2-ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. Clin Cancer Res. 2022;28(16):3433-42.
6. Taylor-Stokes G, Mitra D, Waller J, et al. Treatment patterns and clinical outcomes among patients receiving palbociclib in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for HR+/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer in real-world settings in the US: Results from the IRIS study. Breast. 2019;43:22-7.
7. Petracci F, Abuin GG, Pini A, et al. RENATA study-Latin American prospective experience: clinical outcome of patients treated with palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer-real-world use. Ecancermedicalscience. 2020;14:1058.

Caso clínico

La evidencia de la experiencia

René Gómez Cerda

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad considerada un problema de salud pública[1]. En nuestro país el diagnóstico sufre retrasos y tiene un peor pronóstico, ya que las etapas avanzadas tienen mayor porcentaje que en los países desarrollados[2]. Los datos estadísticos indican una tasa de supervivencia de alrededor de cinco años y una supervivencia de una de cada cuatro pacientes a los cinco años[3].

La pronta atención de esta enfermedad es de vital importancia. Su diagnóstico y cuidado desde las etapas iniciales hasta las metastásica deben ser discutidos y considerados en los programas de salud de todos los países, ya que las posibilidades de tratamiento son tanto variadas como efectivas. Actualmente se ha convertido en una enfermedad crónica y las pacientes pueden tener largas supervivencias basadas en tratamientos de primera línea e innovadores[4]. En los subtipos moleculares sensibles a hormonas y HER2 negativo, los inhibidores de ciclinas se han convertido en un arma de vital importancia. El abemaciclib, el ribociclib y el palbociclib están disponibles en nuestro país, incluyendo las instituciones públicas. El palbociclib fue el primero de estos medicamentos autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) (en 2015) soportado por resultados positivos de los estudios PALOMA-1 y PALOMA-2[5,6]. En nuestro país, está disponible para su uso, prescripción y comercialización con indicación para el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico RH positivo y HER2 negativo HER2 negativo en combinación con un inhibidor de aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas y en combinación con fulvestrant en mujeres post, pre y perimenopáusicas (bajo supresión o ablación ovárica) que han recibido un tratamiento previo[7].

En las pacientes metastásicas la calidad de vida es un parámetro altamente perseguido por los médicos tratantes, y diversas instituciones de carácter público y privado han encontrado en las terapias orales una manera de tratar a las pacientes con menores efectos adversos y sin sacrificar respuestas.

Se presenta a continuación, como evidencia del mundo real, una paciente como ejemplo de que estas terapias son de alta utilidad y ofrecen una mayor esperanza tanto para los médicos como para las pacientes.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer 50 años, sin otras enfermedades de relevancia, con diagnóstico

de tumor maligno de mama derecha recurrente metastásico con actividad en hueso, pulmón e hígado en manejo con palbociclib y con 17 ciclos de manejo hasta enero de 2023.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se presenta con tumoración en mama derecha en enero de 2011 y, tras protocolo de estudio y previa confirmación de enfermedad, es llevada a mastectomía radical modificada en abril de 2011, presentando reporte de patología con carcinoma ductal invasor, escala histológica de Scarf Bloom Richardson (SBR) grado 1, seis ganglios de nueve resecados con presencia de actividad, así como un perfil de inmunohistoquímica con receptores de estrógeno positivos del 90%, receptores de progesterona del 90%, HER2 negativo y Ki67 no reportado. Se dio manejo con quimioterapia con cuatro ciclos basados en antraciclinas (epirrubicina y ciclofosfamida) y cuatro ciclos de taxanos (docetaxel) en modalidad adyuvante. Recibió radioterapia con ciclo mamario completo y cinco años de manejo con tamoxifeno, también en modalidad adyuvante, que finalizó en marzo de 2017. Permanece en vigilancia activa con al menos mamografía anual y estudios del tipo radiografía de tórax, ultrasonido hepático, laboratorios y gammagrama óseo.

En mayo de 2021 presenta dolor de columna intenso, que incluso le impide la marcha, y que no cede con la aplicación de analgésicos convencionales, por lo que se inicia estudio en medio privado por parte de traumatología y ortopedia. Se realiza resonancia magnética en junio de 2021 y se determina la presencia de múltiples sitios de metástasis óseas y fractura patológica en T7.

Se valora y se decide no instrumentación ni biopsia, y ante los antecedentes clínicos y la necesidad de manejo, se realiza consenso en hospital y se define como recurrencia de enfermedad de mama. Inicia ácido zoledrónico. El servicio de radiooncología considera los datos de síndrome medular incipientes y ofrece radioterapia paliativa a la columna en cinco fracciones, dándose sin incidentes ni accidentes. En julio de 2021 inicia manejo con letrozol en tabletas de 1 mg cada 24 h + goserelina 10.8 mg subcutáneo cada 12 semanas + ácido zoledrónico 4 mg en solución inyectable intravenosa cada tres semanas.

En agosto de 2021 se le realiza ultrasonido abdominal y radiografía de tórax, los cuales evidencian enfermedad metastásica en hígado y pulmón, por lo que se agrega palbociclib en cápsulas de 125 mg cada 24 h por 21 días y descanso de siete días, con lo que la paciente inicia mejoría.

Al cabo de 17 ciclos de manejo se obtienen resultados con mejoría en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) pasando de 3 a 1, y hay respuesta objetiva a nivel de estudios radiográficos de la paciente, ya que la tomografía de octubre de 2021 reporta: derrame pleural bilateral, predominio derecho, metástasis hepáticas representadas por tres lesiones, las más significativas son tres de hasta 19 mm, y múltiples metástasis óseas en columna cervical, lumbar, torácica y pelvis; mientras que la tomografía de enero de 2023 presenta: reporte de derrame pleural bilateral mínimo de predominio derecho, sin evidencia de metástasis

Tabla 1. Resultados de laboratorio

	Enero de 2023	Junio de 2022	Enero de 2022
Biometría	Hb: 11.7 Leucocitos: 600 Neutrofilos: 600 Plaquetas: 120,000	Hb: 11.8 Leucos 2500 Neutros 450 Plaquetas: 121,000	Hb: 11.8 Leucos 2600 Neutros 700 Plaquetas: 180,000
Pruebas de función hepáticas	AST: 19 ALT: 28 FA: 70 BT: 0.78	AST: 24 ALT: 13 FA: 52 BT: 0.56	AST: 21 ALT: 18 FA: 89 BT: 0.63

Hb: hemoglobina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; BT: bilirrubinas totales.

Tabla 2. Parámetros de calidad de vida

Parámetros sintomáticos	Enero de 2023	Junio de 2022	Enero de 2022
Uso de analgésicos	Diclofenaco ocasional	celecoxib AINE	Opiáceos
ECOG	1 Deambula	2 Deambula con ayuda	3 Depende de silla de ruedas

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

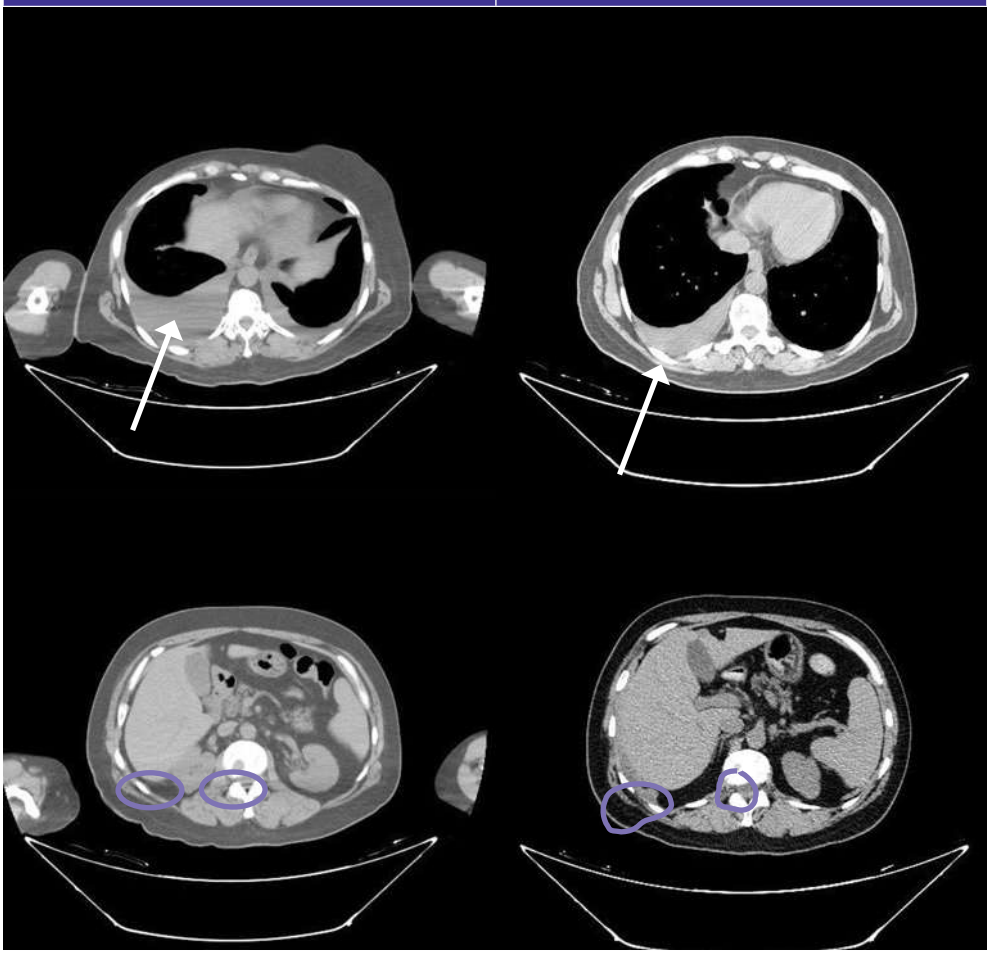
parenquimatosas, atelectasia basal, sin evidencia de metástasis hepáticas y con presencia de metástasis óseas descritas en sitios previos pero con aparente reducción. Las toxicidades son altamente toleradas, no percibiendo la fatiga como una de ellas, ya que la paciente pasa de estar en cama a poder caminar. La neutropenia es como lo reportado en la literatura científica internacional, algo funcional sin desarrollar infecciones ni sintomatología, que incluso pasan desapercibidas por la paciente y son notorias sólo ante los controles médicos. Además, el uso de analgésicos casi desaparece.

A continuación se presentan, en tablas comparativas, la evolución que ha tenido la paciente, incluyendo los reportes de laboratorio comparando su evolución (Tabla 1), la mejoría más notable en la funcionalidad (Tabla 2), así como imágenes comparativas de estudios tomográficos ubicados en los extremos de las fechas de evaluación de la paciente (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer de mama hormonosensible se aleja cada vez más de la vía intravenosa y se acerca más y más no sólo a manejos ambulatorios, sino que incluso la vía oral es la base del mismo. Estamos ante un hito más en la terapéutica oncológica, donde

Tabla 3. Comparativa radiológica

TC de octubre de 2021	TC de enero de 2023
	

TC: tomografía computarizada.

los efectos adversos son menores y los beneficios superan a los riesgos.

¿Por qué inhibidor de ciclinas y no quimioterapia? Ni la carga tumoral ni el número de órganos afectados representan un criterio para el uso de quimioterapia antes de inhibidores de ciclinas. El argumento más sólido que existe para proceder en estos pacientes es la denominada crisis visceral, la cual, al observar los estudios radiográficos de la paciente y de laboratorio, no deja una verdadera evidencia, ya que las enzimas hepáticas no presentaron elevación. Si bien existía un derrame pleural bilateral, éste no comprometía la ventilación y el parámetro sintomático

por el cual la paciente solicitó atención médica fue el dolor en la columna, el cual no fue súbito, sino que se desarrolló en un transcurso de tiempo no especificado. Las medidas paralelas al uso de quimioterapia tales como la radioterapia y el uso de bifosfonatos están indicados en el manejo de metástasis ósea de cáncer de mama. Una vez controlada la «urgencia», el manejo puede obedecer a la mejora en la calidad de vida, y los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3 dejaron claro el beneficio del palbociclib en pacientes multitratados y por más sin exposición a inhibidores de ciclinas con la ayuda de un inhibidor de aromatasa. Los efectos adversos son los esperados en el presente caso y la fatiga nos dejó ver en claro qué pacientes con deterioro funcional pueden percibir la mejora de éste, dejando de lado la fatiga como evento adverso. La neutropenia, que es uno de los efectos adversos más estudiados, se evidencia en esta paciente de forma representativa, donde, a pesar del conteo neutrofílico cercano a los 500, las infecciones no aumentan y no hubo necesidad de reducción de dosis. Asimismo, y de importancia, considerar el tiempo de la pandemia por la COVID-19.

De relevancia y éticamente considerado que no debe de faltar en el manejo de la paciente todo lo necesario para lograr la inhibición hormonal adecuada, como el doble bloqueo hormonal y el uso de bifosfonatos, que por sí solos pueden traer beneficio a la paciente.

CONCLUSIONES

El presente caso representa el día a día de pacientes con recurrencias a más de cinco años de iniciado el proceso, y si bien existen en la actualidad pautas en el manejo que pudieron significar un cambio en la supervivencia libre de enfermedad (neoadyuvancia, la extensión de la hormonoterapia a más de cinco años al tener un alto riesgo, el uso de bifosfonatos preventivos para la enfermedad ósea o incluso terapias adyuvantes novel para este tipo de tumores). Es así como se presentan los pacientes en el mundo real. Son, además, pacientes que representan bien a los conceptos definitorios de las guías con resistencia hormonal secundaria y vírgenes al uso de inhibidores de ciclinas. Siempre será una tentación el uso de quimioterapia al observar enfermedad visceral, la carga tumoral subjetivamente cuantificada e incluso la falta de experiencia con el uso de inhibidores de ciclinas.

Es por eso que el uso de inhibidores de ciclinas ha dado un paso para ser el estándar de manejo, con aumento de supervivencias libres de progresión e incluso de la supervivencia global. El verdadero arte radicará en el perfilamiento del paciente para la selección del inhibidor.

Contraindicaciones: pacientes con hipersensibilidad conocida al *palbociclib*, o a cualquier otro ingrediente del producto. No usar en el embarazo y la lactancia.

Precauciones: se han observado disminuciones en los recuentos de neutrófilos, se puede producir EPI y/o neumonitis severas cuando se administra en combinación con terapia endocrina y puede predisponer a sufrir infecciones ya que tiene propiedades mielosupresoras.

Reacciones adversas más frecuentes: neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga,

náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea. Para mayor información, favor de consultar la IPP del producto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, et al. Tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el SP. Rev Invest Clin. 2012;64(1):9-16.
3. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-49.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375:1925-36.
6. Finn RS, Crown JP, Lang I, 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. Lancet Oncol. 2015;16:25-35.
7. Ibrance® Palbociclib. Información Para prescribir. Reg. Número: 251M2016 SSA IV. Disponible en: https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=9483

Pfizer