



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento sistémico actual para cáncer de mama avanzado hormono-dependiente

Current systemic treatment for advanced stage hormone dependent breast cancer

Benjamín Walbaum^{a,b}, Javier Rodríguez^{*c}, Francisco Acevedo^a, Mauricio Camus^c, Manuel Manzor^d, Raúl Martínez^d, Paulina Veglia^d, Geraldine Murature^e, Sabrina Muñiz^a, Tomas Merino^a, César Sánchez^a.

^a Departamento de Hematología-Oncología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^b Fundación Chile Sin Cáncer. Santiago, Chile.

^c Departamento de Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^d Cirugía Oncológica, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^e Cirugía Oncológica, Hospital La Florida Dra. Eloísa Díaz, Santiago, Chile.

*Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 29 12 2022

Aceptado: 21 03 2023

Key words:

Breast Neoplasm;
Tamoxifeno; Letrozole;
Prognosis; Drug Therapy.

Palabras clave:

Cáncer de Mama;
Tamoxifeno; Letrozol;
Pronóstico; Terapia.

RESUMEN

El cáncer de mama es la primera causa de muerte en mujeres chilenas. La mayoría de estos tumores dependen del estímulo estrogénico, por tanto, la privación de estrógenos es una parte relevante de su tratamiento. La combinación de terapia endocrina con tratamientos dirigidos ha demostrado prolongar la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama avanzado estrógeno dependiente versus la terapia antiestrogénica aislada. Nuevas opciones de manejo sistémico en base a inmunoconjugados y la descripción de nuevos grupos de cáncer de mama estrógeno dependientes con baja expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2-bajo), han abierto otras opciones para pacientes con resistencia endocrina. Junto a una descripción de la experiencia local, mostramos una revisión narrativa de las nuevas opciones de tratamiento sistémico del cáncer de mama avanzado estrógeno dependiente.

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of death in Chilean women. Since most of these tumors are estrogen-dependent, estrogen deprivation has historically been a relevant part of breast cancer treatments. However, the combination of endocrine treatment with targeted therapies has demonstrated better efficacy, improving overall survival of advanced estrogen-dependent breast cancer patients, compared to anti-estrogenic therapy alone. In recent decades, novel systemic therapies based on immunoconjugates, along with the discovery of low human epidermal growth factor receptor type 2 estrogen-dependent breast cancers (HER2-low), have expanded the available options for patients that display endocrine resistance. Herein, we deliver a brief review that summarizes novel systemic treatment options for estrogen-dependent advanced breast cancer patients.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: cgsanche@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2023.03.011>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2023 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas¹. La mortalidad del CM está altamente relacionada al desarrollo de enfermedad avanzada o metastásica². Cuando esta enfermedad se extiende más allá de la glándula mamaria y los linfáticos regionales se denomina cáncer de mama avanzado (CMA); este incluye además a pacientes con CM inoperable, con debut con enfermedad metastásica sistémica, etapa IV o *de novo*; y aquellas pacientes que luego de haber tenido un CM localizado, recaen con enfermedad sistémica. Estudios locales muestran que un 5-10% de las pacientes chilenas debutan con enfermedad metastásica *de novo*, mientras que entre un 15-30% de pacientes con enfermedad temprana presentan recurrencias con enfermedad a distancia³. Pese a los enormes avances en el manejo del CMA, este aún es considerado una enfermedad incurable, donde el principal objetivo terapéutico es aminorar los síntomas y prolongar la sobrevida, manteniendo una buena calidad de vida. No obstante, el avance en el conocimiento de la biología del CM y el desarrollo de nuevas terapias ha permitido el control de la enfermedad por extensos periodos de tiempo en ciertos casos, transformándose así en una condición crónica; algo que vemos más frecuentemente en pacientes con CMA y sobreexpresión/amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2+) o de su gen (*ERBB2*), tratados con terapia dirigida anti-HER2. Este fenómeno también ocurre en algunos casos de CM metastásico *de novo* receptor hormonal positivo (RH+/HER2-), y sin enfermedad visceral o en casos de enfermedad recurrente pero aún considerado como CM endocrino sensible⁴.

El objetivo del presente artículo es describir la prevalencia y el pronóstico de pacientes con CMA RH+/HER2- en un registro local de pacientes y entregar una breve revisión actualizada de la evidencia disponible sobre el manejo sistémico de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Desde una base de datos de un registro longitudinal de CM local que recopila información de pacientes con CM atendidos en el Centro de Cáncer de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del Hospital Dr. Sótero del Río, obtuvimos información de pacientes con CMA RH+/HER2-, para mostrar sus características clínico-patológicas y pronóstico⁵. Este registro está aprobado por el comité ético científico local.

Con el objetivo de actualizar las recomendaciones del manejo de cáncer de mama RH+ avanzado publicado por nuestro equipo (Sánchez et al.⁶), realizamos, en una segunda instancia, una revisión narrativa del tratamiento sistémico del CMA RH+/HER2-, utilizando PubMed, con los términos *“advanced”, “metastatic”, “breast cancer”* and *“phase III”*. Excluimos los términos *“HER2-positive”* y *“triple negative”*. La última búsqueda se hizo el 18-09-2022 con los filtros:

“clinical trial”, “humans” y *“published in the last 5 years”*. Aplicando estos filtros se obtuvieron 59 citas, de las cuales 5 publicaciones eran estudios clínicos fase III aleatorizados, en pacientes con CMA receptor de estrógenos (RE+)/HER2-, utilizando terapia endocrina (TE) combinada. Seleccionamos sólo aquellas publicaciones de estudios nuevos y no aquellas referidas a actualizaciones o reportes de resultados secundarios (calidad de vida, toxicidades, costos; por ejemplo).

En todos los casos, para la definición de CM RH+/HER2- usamos la definición sugerida por la *American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists (ASCO/CAP)*⁷.

Extracción de datos en artículos obtenidos de la revisión de PubMed
Obtuvimos datos del número de pacientes incluidos en cada estudio, tratamiento y escenario del tratamiento (primera línea (1ªL), segunda línea (2ªL)), resultados en sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG). Esta información se incluyó en tablas resumen.

RESULTADOS

Características clínicas y pronóstico de CMA RH+/HER2-: experiencia del registro local

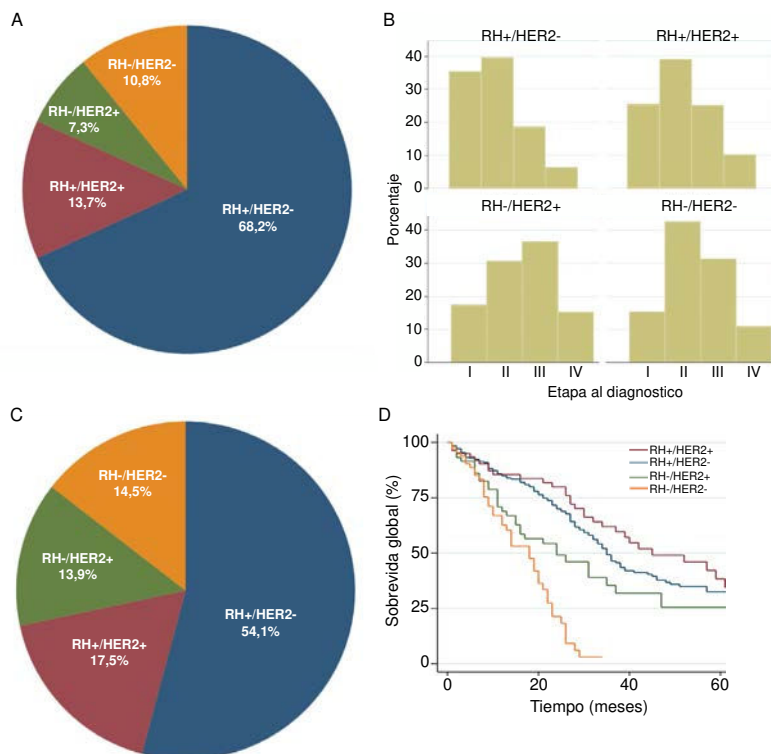
La mayoría de los pacientes (3960/5824: 68%) en nuestra base de datos pertenecen al subgrupo RH+/HER2- (Figura 1A). En este grupo, un 6,4% (253) se presentan en etapa IV al diagnóstico *de novo* (Figura 1B), mientras que, si analizamos el total de pacientes en etapas IV, un 54% corresponde a tumores RH+/HER2- (Figura 1C). Por otra parte, la figura 1D muestra la SG a 5 años de pacientes en etapa IV de acuerdo a subgrupos definidos por inmunohistoquímica (IHC).

Tratamiento actual en tumores hormono-dependientes: terapias disponibles

Históricamente, el tamoxifeno fue la primera terapia molecularmente dirigida con efecto antiestrogénico utilizada en CM, aunque inicialmente solo se aplicaba en casos de CMA. Posteriormente se agregaron los inhibidores de aromatasas (IA), los antiestrogénos puros como el fulvestrant, y más recientemente los degradadores selectivos del receptor de estrógenos (SERD), la terapia endocrina (TE) combinada, y los inmunoconjugados (Figura 2)⁶.

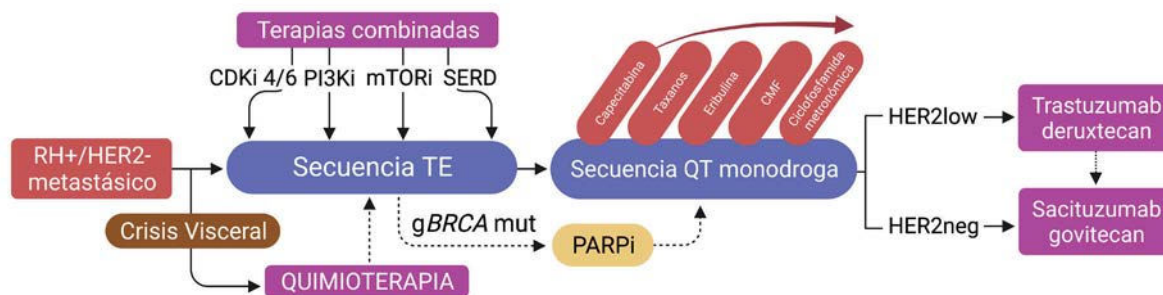
Actualmente la TE es el pilar fundamental para el manejo inicial de pacientes con CMA RH+/HER2-. De hecho, su uso ha experimentado un aumento sostenido por sobre la quimioterapia (QT) en tratamientos de 1ªL⁸. En nuestro registro, un 30% de los pacientes CMA RH+/HER2- recibieron TE como 1ªL en el periodo 2000-2005. Este porcentaje aumentó a 70% en el periodo 2016-2019 (p=0,045), reflejando la tendencia mundial y las recomendaciones actuales para el manejo de este subgrupo⁸.

Figura 1. Características de las pacientes de nuestro registro de cáncer de mama



A. Distribución de las pacientes según subtipos definidos por inmunohistoquímica. B. Distribución de las pacientes según etapa al diagnóstico y expresión de receptores por inmunohistoquímica. C. Distribución de pacientes etapa IV según subtipos. D. Sobrevida global de pacientes etapa IV según expresión de receptores (RH+/HER2-; RH+/HER2+, RH-/HER2+, RH-/HER2-). Abreviaciones: RH: receptor hormonal; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; SG: sobrevida global.

Figura 2. Algoritmo de manejo para pacientes con cáncer de mama avanzado (CMA) receptor hormonal positivo (RH+)



Abreviaciones: RH+/HER2-: receptores hormonales positivos y expresión de HER2 no amplificado; CDKi: inhibidores de ciclinas dependientes de quinazas; TE: terapia endocrina; QT: quimioterapia; PARPi: inhibidores de PARP; PI3Ki: inhibidores de PI3K; mTORi: inhibidores de vía mTOR (Everolimus); SERD: degradadores selectivos del receptor de estrógeno (Elancestrant); CMF: ciclofosfamida, metrotrexato y 5FU.

Recientemente, el uso de TE combinada con IA o fulvestrant en concomitancia con tratamientos biológicos-dirigidos ha demostrado mayor eficacia que la TE aislada. Un ejemplo exitoso de esta estrategia es el uso de inhibidores de quinazas dependientes de ciclina (CDKi) 4 y 6. Los CDKi son moléculas pequeñas que inhiben la acción de proteínas necesarias para la transición G1/S del ciclo celular. El uso combinado de CDKi con TE ha demostrado beneficios en tasas de respuesta, de SLP y SG en comparación con la monoterapia en pa-

cientes con enfermedad metastásica *de novo*, sensibles o resistentes a TE, con o sin enfermedad visceral, con uso previo de quimioterapia y en mujeres pre y posmenopáusicas⁹. En la tabla 1 se describen los principales estudios de fase III en CMA RH+/HER2- y uso de CDKi¹⁰⁻¹⁶. Estos resultados han sido validados en estudios del mundo real tales como el estudio FLATIRON¹⁷, y son hoy la terapia de elección en pacientes con CMA RH+/HER2-. Evidentemente, la decisión sobre la TE acompañante dependerá de si existe resistencia a TE, puesto que

Tabla 1. Principales estudios fase III en CMA RH+/HER2- y uso de CDKi

Estudio	Año	Pacientes	Nº	Línea de tto.	Ramas	Sobrevida libre de progresión	Sobrevida global
PALOMA-2 ¹⁰	2016 2023	PostM	666	1ªL	1) Palbociclib + Letrozol vs 2) Placebo + Letrozol	1: 24,8 meses 2: 14,5 meses (HR: 0,58 ; 95%IC 0,46-0,72 ; p>0,001)	1: 53,9 meses 2: 51,2 meses (HR: 0,956 ; 95%IC 0,77-1,17 ; p=0,33)*
MONALEESA-2 ¹¹	2016 2018 2023	PostM	668	1ªL	1) Ribociclib + Letrozol vs 2) Placebo + Letrozol	1: 25,3 meses 2: 16 meses (HR: 0,56 ; 95%IC 0,45-0,70 ; p<0,0001)	1: 63,9 meses 2: 51,4 meses (HR: 0,76 ; 95%IC 0,63-0,93 ; p=0,008)
MONARCH-3 ¹²	2017 2019 2022	PostM	493	1ªL	1) Abemaciclib + Anastrozol o Letrozol vs 2) Placebo + Anastrozol o Letrozol	1: 28,1 meses 2: 14,7 meses (HR: 0,54 ; 95%IC 0,41-0,72 ; p<0,0001)	1: 67,1 meses 2: 54,5 meses (HR: 0,75 ; 95%IC 0,58-0,97 ; p=0,0301)*
MONALEESA-7 ¹³	2018 2019 2023	PreM	672	Sensible a TH	1) Ribociclib + Tamoxifeno o Letrozol o Anastrozol + Goserelina vs 2) Placebo + Tamoxifeno o Letrozol o Anastrozol + Goserelina	1: 23,8 meses 2: 13,0 meses (HR: 0,55 ; 95%IC 0,44-0,69 ; p<0,0001)	1: 58,7 meses 2: 48,0 meses (HR: 0,76 ; 95%IC 0,61-0,96)
PALOMA-3 ¹⁴	2016 2018	PostM	521	2ªL	1) Palbociclib + Fulvestrant vs 2) Placebo + Fulvestrant	1: 9,5 meses 2: 4,6 meses (HR: 0,46 ; 95%IC 0,36-0,59 ; p<0,0001)	1: 34,9 meses 2: 28,0 meses (HR: 0,81 ; 95%IC 0,64-1,03 ; p=0,09)
MONARCH-2 ¹⁵	2017 2022	PostM	669	2ªL	1) Abemaciclib + Fulvestrant vs 2) Placebo + Fulvestrant	1: 16,4 meses 2: 9,3 meses (HR: 0,55 ; 95%IC 0,45-0,68 ; p<0,001)	1: 46,7 meses 2: 37,3 meses (HR: 0,75 ; 95%IC 0,61-0,95 ; p=0,013)
MONALEESA-3 ¹⁶	2018 2021 2023	PostM	726	1ªL y 2ªL	1) Ribociclib + Fulvestrant vs 2) Placebo + Fulvestrant	1: 20,5 meses 2: 12,8 meses (HR: 0,59 ; 95%IC 0,48-0,73 ; p<0,001)	1: 67,6 meses 2: 51,8 meses (HR: 0,67 ; 95%IC 0,50-0,90)

Abreviaciones: Tratamiento: tto; PostM: postmenopáusica; PreM: premenopáusica; HR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza; TH: terapia hormonal; *: valores p no cumplen valores predefinidos de significancia clínica (a pesar de ser menores a 0,05)

en pacientes sensibles a tratamiento hormonal no habría diferencias entre el uso de fulvestrant e IA (PARSIFAL¹⁸). Por otro lado, y a pesar de diferencias reportadas en beneficios para supervivencia global, de momento la elección de CDKi 4/6 depende principalmente del acceso y perfil de toxicidad de cada uno de ellos. A la fecha, no existe un estándar definido de tratamiento para los pacientes que progresan tras una 1ªL de TE con CDKi 4/6. En este sentido, el estudio Fase II MAINTAIN¹⁹ mostró un beneficio discreto en supervivencia libre de progresión con el uso de CDKi más allá de la progresión, sin embargo, en la actualidad no es el estándar de tratamiento. En ausencia de crisis visceral, la recomendación actual es mantener tratamiento hormonal cambiando la terapia antiestrogénica, o utilizar TE combinada

con moléculas dirigidas que inhiban la vía de PI3K/AKT/mTOR, vía involucrada en procesos de crecimiento y supervivencia celular, y cuya desregulación es un factor común en muchas formas de cáncer.

Estudios muestran que cerca de un 40% de los CMA RH+ presentan alguna mutación del gen del fosfatidilinositol 3 quinasa (*PI3K*). En estos pacientes, alpelisib (un inhibidor de PI3K (PI3Ki) oral) ha demostrado beneficios en la SLP. Esto incluye pacientes con o sin tratamientos previos con CDKi 4/6 (SOLAR1²⁰ y BYLieve²¹). No obstante, este beneficio no se ha traducido en mejoras de la SG, ello sumado a problemas de toxicidad relevantes, principalmente *rash* cutáneo e hiperglicemia, además del costo, que limita su uso en

nuestro medio^{20,22-29} (Tabla 2). Por otra parte, nuevas drogas que atacan otros puntos de esta misma vía de señalización tales como los inhibidores de AKT (serina/treonina proteína quinasa) han mostrado resultados promisorios. Primero, capivasertib, un inhibidor competitivo de 3 isoformas de AKT, mostró un potencial beneficio en SG combinado con fulvestrant en pacientes que progresaban a IA (FAKTION, fase II³⁰). Recientemente, datos preliminares del estudio fase III CAPItello291(NCT04305496) han mostrado un beneficio significativo en la SLP con capivasertib más fulvestrant en pacientes que progresaron a IA con o sin CDKi, comparado con pacientes que usaron sólo fulvestrant³¹, sugiriendo que el uso de inhibidores de AKT podrían ser una opción para estos pacientes.

Estudios muestran que alrededor de un 50% de los pacientes de CM portadores de mutaciones germinales en genes *BRCA* (*BRCAm*) corresponden a tumores RH+/HER2-, y que podrían ser resistentes a la TE combinado²⁷. Los estudios OlympiAD²⁷, EMBRACA²⁸ y BROCADE3³² mostraron un beneficio en la SLP de aproximadamente 3 meses en pacientes BRCAm que recibieron inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARPi), sin embargo, el beneficio en SG no fue significativo (Tabla 2). Por lo tanto, estos tratamientos todavía se reservan para pacientes que hayan progresado a tratamiento hormonal.

Otro gen frecuentemente mutado en pacientes de CMA es *ESR1*, gen que codifica para el receptor de estrógeno (RE). De hecho, las mutaciones de *ESR1* están presentes en un 25% a 40% de aquellas pacientes tratadas previamente con IA lo cual sugiere que son adquiridas, a diferencia de las mutaciones del gen *PIK3CA*, las cuales aparecen precozmente en el curso de la enfermedad (troncales)^{20,26}. Las mutaciones de *ESR1* generan cambios conformacionales en el RE de tal forma que su activación se vuelve independiente de ligando y disminuye además su degradación. Lo que genera resistencia a IA, y una sensibilidad variable a moduladores selectivos del RE (SERMs), como el tamoxifeno. Nuevas opciones de TE incluye a los degradadores selectivos del RE (SERD) administrados por vía oral y utilizados como monodroga. En este sentido, el estudio EMERALD²⁵ comparó elacestrant (400 mg/día) versus tratamientos de monoterapia estándar (fulvestrant o un IA), en pacientes de CMA RH+/HER2- que habían progresado después de una o dos líneas de TE, una de las cuales debía haber sido un CDKi 4/6 + fulvestrant o IA. El tratamiento con elacestrant mostró beneficios en la SLP y redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 30% en la población general del estudio, y en un 45% en pacientes con mutación de *ESR1* (Tabla 2), la mutación de *ESR1* por tanto sería un marcador de resistencia a IA.

Tradicionalmente, los tumores HER2-negativos se definen por su expresión de HER2 por IHQ. En general, esto incluye aquellos tumores clasificados como 0, 1+ o 2+ en IHQ y negativos para la amplificación de *cERBB2* por la técnica de FISH. Sin embargo, recientemente los tumores HER2 1+ y 2+/ISH- han sido reclasificados como "HER2-bajo o HER2-Low"³³. Por lo tanto, esta reclasificación incluiría a >60%

de pacientes previamente definidos como RH+/HER2-³³. El estudio aleatorizado DESTINY-Breast04²², incluyó a 557 pacientes con CMA HER2-bajo, y comparó trastuzumab deruxtecan (TDXd; un inmunocombinado que combina un anticuerpo monoclonal anti-HER2 más un citotóxico anti topoisomerasa 1), versus QT convencional a elección (nabpaclitaxel, paclitaxel, eribulina, capecitabina o gemcitabina) en pacientes previamente expuestos a TE, CDKi 4/6 y QT. En este estudio la cohorte de pacientes RH+/HER2-bajo (88% de los participantes) la mediana de SLP fue de 10,1 meses en el grupo de TDXd frente a 5,4 meses en el grupo de QT (HR: 0,51; p<0,001), con un beneficio significativo en la SG con medianas de 23,9 vs. 17,5 meses; respectivamente (HR: 0,64; p=0,003) (Tabla 2). Como ya mencionamos, este estudio incluyó a pacientes previamente tratados, de alto riesgo, con pocas opciones de tratamiento con beneficios en supervivida demostrados, por lo tanto, sus resultados son muy relevantes dado que cambian la conducta en el manejo de pacientes.

Otro inmunocombinado es el sacituzumab govitecan, droga que combina un anticuerpo monoclonal anti-TROP2, un receptor transmembrana sobreexpresado por células neoplásicas, más QT también con acción anti-topoisomerasa 1. Inicialmente utilizado en pacientes con CM RH-/HER2-, datos recientes han mostrado que sacituzumab govitecan mejora la SLP y tiene un impacto significativo en SG en estos pacientes, con medianas de 14,4 vs 11,2 meses versus QT estándar (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina). Dicho estudio llamado TROPICS-02²³ incluyó también pacientes previamente tratados, algunos con CDKi (Tabla 2).

Durante su tratamiento, la mayoría de las pacientes CMA RH+/HER2- recibirá una o más terapias citotóxicas. Las opciones son variadas, sin claras diferencias entre una u otra estrategia. El estudio PEARL³⁴ mostró que la combinación de palbociclib y TE es equivalente al uso de capecitabina en pacientes con CMA RH+/HER2-resistentes a IA. Por otra parte, el estudio EMBRACE²⁹, comparó eribulina (una droga con efecto anti tubulina) vs. terapias a elección del tratante en pacientes con CMA tratadas con múltiples líneas de tratamiento (incluidos taxanos, antraciclinas y un porcentaje importante de capecitabina). El uso de eribulina mostró un beneficio significativo en SG, especialmente en pacientes CMA HER2-. La elección y la secuencia del tratamiento con QT debe considerar los tratamientos usados previamente, toxicidades clínicas y económicas, y por supuesto, las preferencias del paciente.

NGS para CMA RH+/HER2-

A diferencia de lo que ocurre en otras neoplasias, los estudios de secuenciación masiva o NGS, (*next generation sequencing en inglés*)³⁵ no han mostrado un beneficio consistente en los pacientes CMA RH+/HER2-. Pese a esto, cada vez son más los biomarcadores con potencial predictivo, que han sido identificados mediante estos estudios. Por ejemplo, identificar a las pacientes portadoras de mutaciones germinales en *BRCA1* o *BRCA2* permite seleccionar candidatas para PARPi, y que además tienen altas posibilidades de ser resistentes a

Tabla 2. Resultados de principales estudios fase III en CMA RH+/HER2- con beneficio clínico en líneas subsecuentes de tratamientos

Estudio	Año	Pacientes	N°	Línea de tto.	Ramas	Sobrevida libre de progresión	Sobrevida global
DESTINY-Breast04 ²²	2022	HER2-bajo	557	≥2ªL	1) Trastuzumab deruxotecan vs 2) Capecitabina, Eribulina, Gemcitabina, Paclitaxel o Nab-paclitaxel	1: 9,9 meses 2: 5,1 meses (HR: 0,50; 95%IC 0,40-0,63; p<0,001)	1: 23,4 meses 2: 16,8 meses (HR: 0,64; 95%IC 0,49-0,84; p=0,001)
TROPiCS-02 ^{23,24}	2020 2022		543	≥2ªL	1) Sazucitumab govitecan vs 2) TPC*	1: 5,5 meses 2: 4,0 meses (HR: 0,66; 95%IC 0,53-0,83; p=0,0003)	1:14,4 meses 2: 11,2 meses (HR: 0,79; 95%IC 0,65-0,96; p=0,02)
EMERALD ²⁵	2022	PostM	477	≥2ªL	1) Elancestrant vs 2) Fulvestrant, Anastrozol, Letrozol o Exemestano	1: 2,17 meses 2: 2,0 meses (HR: 0,77; 95%IC 0,50-0,63; p=0,0097)	-
SOLAR-1 ^{20,26}	2019 2021	PIK3 mutado	572	2ªL	1) Fulvestrant + Alpelisib vs 2) Fulvestrant + Placebo	1: 11 meses 2: 5,7 meses (HR: 0,65; 95%IC 0,50-0,85; p<0,001)	1: 39,3 meses 2: 31,4 meses (HR: 0,86, 95%IC 0,64-1,15; p=0,15)
OlympiAD ²⁷	2017	BRCA mutado HER2-negativo	302		1) Olaparib vs 2) TPC	1: 7,0 meses 2: 4,2 meses (HR: 0,58; 95%IC 0,43-0,80; p<0,001)	1: 19,3 meses 2: 17,1 meses (HR: 0,90; 95%IC 0,66-1,23; p=0,513)
EMBRACA ²⁸	2018	BRCA mutado HER2-negativo	431		1) Talazoparib vs 2) TPC	1: 8,6 meses vs 2: 5,6 meses (HR: 0,54; 95%IC 0,41-0,71; p<0,001)	1: 22,3 meses 2: 19,5 meses (HR: 0,76; 95%IC 0,55-1,06; p=0,11)
EMBRACE ²⁹	2011	HR+/- y HER2+/-	762	≥1ªL	1) Eribulina vs 2) TPC	1: 3,6 meses 2: 2,2 meses (HR 0,76; 95%IC 0,64-0,90; p=0,002)	1: 13,1 meses 2: 10,6 meses (HR: 0,81; 95%IC 0,66-0,99; p=0,041)
BROCADE-3 ³²	2020	HER2-negativo avanzado y BRCA1 o BRCA2 mutado	509	2ªL	1) veliparib + carboplatin- paclitaxel vs 2) placebo + carboplatin- paclitaxel	1: 14,5 meses 2: 12,6 meses (HR 0,71; 95%IC 0,57-0,88; p=0,002)	-

Abreviaciones: PostM: postmenopáusica; PreM: premenopáusica; HR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza; TPC: tratamiento a elección del tratante; RH+/-: receptor hormonal positivo y negativo; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; *: Incluye a pacientes que podrían haber recibido quimioterapia previamente.

CDKi 4/6³⁶. Otro ejemplo son las mutaciones de *PIK3CA*, las cuales pueden ser detectadas en tejido tumoral o mediante biopsia líquida, esta última forma parte del estudio estándar de pacientes con CMA RH+/HER2- para definir el uso de PI3Ki³⁷. Por otra parte, dado que se trata de una mutación troncal, podemos realizar estudios en el tejido tumoral mediante técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real, en busca de mutaciones en los tres *hotspots* más frecuentes. Las mutaciones de *ESR1* también podrían servir como predictoras de resistencia a IA, incluso antes de la progresión clínica de la enfermedad³⁸. No obstante, la evidencia aún es insuficiente y faltan más datos que muestren un impacto en SG para su incorporación a la práctica clínica habitual. Finalmente, existe la alternativa de buscar alteraciones genéticas poco frecuentes, pero candidatas a tratamientos aprobados independientes del tumor de origen (agnósticos), como por ejemplo la presencia de inestabilidad microsatelital (MSI-H), alta carga mutacional (TMB) definido como ≥ 10 mut/Mb o fusiones del gen *NTRK* (del inglés *Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase*). No obstante, la presencia de MSI-H en CM se presenta mayoritariamente en tumores RH-/HER2-, donde ya está aprobado el uso de inhibidores de puntos de control inmune. Por su parte, aún no es claro el rol de TMB como biomarcador predictivo en CM, mientras que las fusiones de *NTRK* son extremadamente infrecuentes (<1%) y presentes en fenotipos poco habituales.

Por otro lado, la identificación de subtipos moleculares o intrínsecos como por ejemplo Luminal A, B, HER2 enriquecido y tipo-Basal (*Basal-like*), mediante paneles como PAM50⁵, podría servir como predictores de respuesta a tratamientos combinados³⁹. Desafortunadamente, dado su alto costo y la falta de estudios aleatorizados prospectivos el uso de este tipo de estrategias está aún limitado a la investigación.

Revisión de la literatura últimos 5 años

La tabla 3 resume los 5 trabajos encontrados⁴⁰⁻⁴⁴. En todos ellos se comparan TE monodroga versus TE combinada, en pacientes con CMA previamente tratados. Tres estudios se enfocaron en la inhibición de la vía PI3K/mTOR, mientras que otros dos evaluaron el uso de inhibidores epigenéticos. Primero, el estudio SANDPIPER⁴⁰ evaluó la eficacia de taselisib (GDC-0032), un potente PI3Ki más fulvestrant en pacientes PI3K mutadas. Segundo, el estudio BELLE-3⁴³ evaluó otro PI3Ki, en una población no seleccionada, sin embargo su alta toxicidad y baja eficacia han limitado su desarrollo posterior. Tercero, los investigadores del MAIN-A⁴⁴ evaluaron la utilidad de mantención con everolimus (un inhibidor de la quinasa mTOR) combinado con IA como exemestano, letrozol o anastrozol en pacientes con respuesta tras quimioterapia.

Por su parte, un estudio del grupo de investigación del cáncer ECOG-ACRIN⁴¹ analizó la combinación de exemestano (IA) con entinostat (un inhibidor de histona desacetilasa (HDACi)) en pacientes con CMA HR+/HER2- resistentes a IA sin lograr mejorar la supervivencia. De manera similar, Jiang Z. et al.⁴², exploraron el uso de otro

HDACi: tucidinostat. El fundamento biológico del uso de HDACi es revertir la resistencia a TE, a través de modificaciones epigenéticas. Desafortunadamente, estos estudios solo mostraron beneficios discretos en SLP sin beneficios en SG y por ende no han cambiado la práctica clínica habitual.

DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro trabajo es mostrar datos locales clínico-patológicos y de sobrevida de pacientes con CMA RH+/HER2-, además de entregar una revisión actualizada de su manejo sistémico. Del total de pacientes en nuestra base de datos, dos tercios corresponden a CM RH+/HER2-. Esta proporción es similar a los registros publicados en otras bases de datos internacionales (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>).

Pese a que la proporción de pacientes RH+/HER2- en etapa IV al diagnóstico es menor en comparación con otros subtipos de CM (6 % vs 15% en tumores HER2 puros), casi la mitad de los pacientes que debutan en etapas IV corresponden a este subtipo. Interesantemente, nuestros datos muestran que los pacientes con CMA RH+/HER2+, poseen niveles similares de SG comparado con RH+/HER2-; sin embargo, en términos numéricos la sobrevida en tumores RH+/HER2+ es superior. Esto probablemente se debe a la existencia de mejores opciones de tratamiento para CMA HER2+, estas se encuentran disponibles en nuestro medio desde hace varios años y anteceden a la aparición y aprobación de TE combinadas efectivas⁴⁵. Previamente, nuestro grupo de investigación publicó un estudio que demostró que los pacientes con tumores RE+/HER2- bien diferenciados (Luminal A) y que debutaban con enfermedad metastásica, tenían una SG tres veces mayor comparado con otros subgrupos de CMA RH+. Esta cohorte incluyó 211 pacientes con CMA; entre ellos un 39% se presentaron en etapa IV *de novo* y un 61% con recurrencias sistémicas. Nuestro estudio además demostró que los pacientes tratados en la última década lograban una SG superior a pacientes tratados anteriormente. Sin embargo, esta diferencia no logró significancia estadística⁴.

Nuevas opciones de TE en combinaciones con CDKi 4/6 u otras terapias dirigidas, e incorporación inmunoconjugados, han mejorado la SG de pacientes con CMA RH+/HER2-, convirtiéndose en estándares de tratamiento en 1^oL, 2^oL y líneas subsecuentes⁹ (Figura 2). Algunas tareas pendientes incluyen determinar la secuencia correcta de tratamientos y la búsqueda de mejores biomarcadores que permitan seleccionar estrategias personalizadas; estas se encuentran actualmente en desarrollo. Por otra parte, el uso cada vez más frecuente de estudios con NGS, la irrupción de nuevas técnicas como la biopsia líquida, la identificación de subtipos intrínsecos de CM y la reciente definición del grupo HER2-bajo, nos obligan a replantear la clasificación del CMA basada exclusivamente en la obtención e interpretación de marcadores IHQ clásicos.

Tabla 3. Estudios fase III, RCT, con TE combinada en pacientes con CMA HR+/HER2- publicados en los últimos 5 años

Estudio	Año	Pacientes	N°	Línea de tto.	Ramas	Sobrevida libre de progresión	Sobrevida global
SANDPIPER ⁴⁰	2021	PostM <i>PIK3CA</i> mutado	516	≥ 2ªL	1) Taselisib + Fulvestrant 2) Placebo + Fulvestrant	1: 7,4 meses vs 2: 5,4 meses (HR: 0,70 , 95%IC 0,56-0,89 ; p=0,004)	-
E2112 ⁴¹	2021	PostM y PreM	608	≥ 2ªL	1) Exemestano + Entinostat 2) Exemestano + Placebo	1: 3,3 meses vs 2: 3,1 meses (HR: 0,87 ; 95%IC 0,67-1,13 ; p=0,30)	1: 23,4 meses vs 2: 21,7 meses (HR: 0,99 ; 95%IC 0,82-1,21 ; p=0,94)
ACE trial ⁴²	2019	PostM	365	≥ 2ªL	1) Tucidinostat + Exemestano 2) Placebo + Exemestano	1: 7,4 meses vs 2: 3,8 meses (HR: 0,75 ; 95%IC 0,58-0,98 ; p=0,033)	-
BELLE-3 ⁴³	2018	PostM	432	≥ 2ªL	1) Buparlisib + Fulvestrant 2) Placebo + Fulvestrant	1: 3,9 meses vs 2: 1,8 meses (HR: 0,67 ; 95%IC 0,53-0,84 ; p=0,0003)	-
MAIN-A ⁴⁴	2021	Enf. controlada post quimioterapia de 1ª línea	110	≥ 2ªL	1) Everolimus + IA 2) Placebo + IA	1: 11,0 meses vs 2: 7,2 meses (HR: 0,71 ; 95%IC 0,47-1,06 ; p=0,09)	1: 35,7 meses vs 2: 33,5 meses (HR: 1,0 ; 95%IC 0,61-1,62 ; p=0,99)

Abreviaciones: PostM: postmenopáusica; PreM: premenopáusica; HR: cociente de riesgo; IC: intervalo de confianza.

Dada la mejoría en SG en estos pacientes, el manejo de las toxicidades agudas y, particularmente, de toxicidades crónicas, cobran cada vez más relevancia, requiriendo en algunos casos un manejo específico más interdisciplinario. Asimismo, el creciente uso de algunas de estas estrategias en el escenario adyuvante, como por ejemplo abemaciclib (CDKi) u olaparib (PARPi) en pacientes BRCA^{46,47}, plantea un desafío respecto al manejo de pacientes con CM RH+ precoz que recaen tras haber recibido esos tratamientos. Finalmente, el acceso y los costos de estos nuevos tratamientos son algo a tener en consideración ya que representan un gran desafío en Chile y el mundo.

Nuestro trabajo tiene limitaciones y fortalezas. Primero, es un estudio retrospectivo que reúne datos nacionales; sin embargo, todos los pacientes provienen de 2 centros de salud ubicados en Santiago, la capital de Chile. De esta forma, puede que nuestros hallazgos no sean un reflejo de la heterogénea realidad nacional. Pese a esto,

nuestra base de datos constituye el registro nacional más grande de un subtipo específico de CMA, y uno de los más grandes a nivel latinoamericano. Segundo, nuestra revisión bibliográfica incluyó sólo los estudios principales y puede haber obviado otros que reportan estrategias terapéuticas con datos iniciales o publicadas en otras bases de datos. Nos parece relevante mostrar la experiencia local en este tema junto con las principales publicaciones que modifican la práctica clínica, lo cual ayuda a contextualizar la discusión de estrategias de manejo que sean compatibles con nuestras posibilidades, y que respondan a las necesidades y características clínicas locales.

Finalmente, el reporte de datos y experiencias del mundo real tal como los expuestos en nuestro trabajo, ayudarán a una mejor definición del curso de la enfermedad en nuestros pacientes, adaptando las terapias de acuerdo a la complejidad epidemiológica local.

Consideraciones éticas:

Este trabajo incluyó datos de pacientes de una base de datos de un registro longitudinal de CM local que recopila información de pacientes con CMA RH+/HER2- atendidos en el Centro de Cáncer de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del Hospital Dr. Sotero del Río, para mostrar sus características clínico-patológicas y pronóstico. Este registro ha sido aprobado por el comité ético científico local y sus datos han sido publicados parcialmente⁵.

Financiamiento:

Fundación Chile Sin Cáncer

Conflicto de interés:

Las y los autores se declaran sin conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MINSAL. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Epidemiología. Informe de Vigilancia de Cáncer. Análisis de Mortalidad Prematura y AVPP por Cáncer. Década 2009-2018. Chile. 2021:1-83.
- Du XL, Fox EE, Lai D. Competing causes of death for women with breast cancer and change over time from 1975 to 2003. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(2):105-116. doi: 10.1097/COC.0b013e318142c865
- Sánchez C, Camus M, Medina L, Oddo D, Artigas RC, Pérez Sepúlveda A, et al. Clinico-Pathologic Subtypes of Breast Cancer Primary Tumors Are Related to Prognosis after Recurrence. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(12):5081-5086. doi: 10.22034/APJCP.2016.17.12.5081
- Sánchez C, Domínguez F, Galindo H, Camus M, Oddo D, Villarroel A, et al. Sobrevida de pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para receptores de estrógenos. [Survival rates of advanced estrogen-receptor positive breast cancer. Analysis of 211 cases]. *Rev Med Chil*. 2020;148(9):1233-1238. doi: 10.4067/S0034-98872020000901233
- Acevedo F, Sánchez C, Walbaum B. Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas. [Personalized therapy in early breast cancer. Practical implications]. *Rev Med Clin Condes*. 2022;33(1):17-24. doi: 10.1016/j.rmcl.2021.12.002
- Sánchez C, Valenzuela Y, Pérez-Sepúlveda A, Villarroel A, Medina L, Camus M, et al. Cáncer de mama avanzado receptor de estrógeno positivo: Manejo sistémico actual. [Systemic therapy for estrogen receptor positive advanced breast cancer]. *Rev Chil Cir* 2018;70(5):464-473. doi: 10.4067/s0718-40262018000500463
- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(5):545-563. doi: 10.5858/arpa.2019-0904-SA
- Luque G, Walbaum B, Camus M, Domínguez F, Merino T, Acevedo F, et al. Cáncer de mama triple negativo: terapias sistémicas actuales y experiencia local. [Triple negative breast cancer: current systemic therapy and local experience]. *Rev Chil Cir*. 2021;73(2):188-196. doi:10.35687/s2452-45492021002942
- McAndrew NP, Finn RS. Clinical Review on the Management of Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2022;18(5):319-327. doi: 10.1200/OP.21.00384
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155 Erratum in: *Ann Oncol*. 2019;30(11):1842.
- 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 Oncol*. 2017;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
- Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1926-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909
- DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):37. doi: 10.1186/s13058-021-01409-8
- Llobart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruíz-Borrego M, et al.; PARSIFAL Steering Committee and Trial Investigators. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1791-1799. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4301
- Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Trivedi MS, Novik Y, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(17_suppl):LBA1004-LBA1004. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1004

20. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al.; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904
21. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):489-498. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6 Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021;22(5):e184.
22. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690
23. Rugo H, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid D, Loirat O, et al. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC). *Ann. Oncol.* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. doi: 10.1016/annonc/annonc10289
24. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3365-3376. doi: 10.1200/JCO.22.01002
25. 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 Oncol*. 2022;40(28):3246-3256. doi: 10.1200/JCO.22.00338
26. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32(2):208-217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011
27. 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 Med*. 2017;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450
28. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098
29. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al.; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914-923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6
30. 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 Oncol*. 2022;23(7):851-864. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00284-4
31. Capivasertib Doubles PFS in Some Breast Cancers. *Cancer Discov*. 2023;13(2):250. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2022-0078
32. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1269-1282. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2
33. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962. doi: 10.1200/JCO.19.02488
34. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, Carrasco E, Turner N, Ciruelos EM, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol*. 2021;32(4):488-499. doi: 10.1016/j.annonc.2020.12.013
35. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014
36. Kim JY, Oh JM, Park YH, Ahn JS, Im YH. Which Clinicopathologic Parameters Suggest Primary Resistance to Palbociclib in Combination With Letrozole as the First-Line Treatment for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer? *Front Oncol*. 2021;11:759150. doi: 10.3389/fonc.2021.759150
37. Dumbrava EE, Call SG, Huang HJ, Stuckett AL, Madwani K, Adat A, et al. PIK3CA mutations in plasma circulating tumor DNA predict survival and treatment outcomes in patients with advanced cancers. *ESMO Open*. 2021;6(5):100230. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100230
38. Bidard FC, Hardy-Bessard AC, Dalenc F, Bachelot T, Pierga JY, de la Motte Rouge T, et al.; PADA-1 investigators. Switch to fulvestrant and palbociclib versus no switch in advanced breast cancer with rising ESR1 mutation during aromatase inhibitor and palbociclib therapy (PADA-1): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1367-1377. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00555-1
39. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N, Paré L, Martinez D, Chic N, et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1458-1467. doi: 10.1200/JCO.20.02977 Erratum in: *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3525. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023;JCO2300175
40. Dent S, Cortés J, Im YH, Diéras V, Harbeck N, Krop IE, et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol*. 2021;32(2):197-207. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.596
41. Connolly RM, Zhao F, Miller KD, Lee MJ, Piekarczyk RL, Smith KL, et al. E2112: Randomized Phase III Trial of Endocrine Therapy Plus Entinostat or Placebo in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3171-3181. doi: 10.1200/JCO.21.00944
42. Jiang Z, Li W, Hu X, Zhang Q, Sun T, Cui S, et al. Tucidostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):806-815. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30164-0

43. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):87-100. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30688-5
44. Guarneri V, Giorgi CA, Cinieri S, Bengala C, Mariani G, Bisagni G, et al. Everolimus plus aromatase inhibitors as maintenance therapy after first-line chemotherapy: Final results of the phase III randomised MAIN-A (MAINtenance Afinitor) trial. *Eur J Cancer.* 2021;154:21-29. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.008
45. Del Castillo C, Cabrera ME, Derio L, Gaete F, Cavada G. Resultados del tratamiento del cáncer de mama, Programa Nacional de Cáncer del Adulto [Impact of the Chilean Explicit Guaranties Health System (GES) on breast cancer treatment]. *Rev Med Chil.* 2017;145(12):1507-1513. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872017001201507
46. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al.; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514
47. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al.; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215