

ARTÍCULO ESPECIAL

Hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama. Revisión de la Evidencia y Abordaje Terapéutico en el Instituto Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Adjuvant hormonal therapy for breast cancer: Update of evidence and therapeutic approach at the National Cancer Institute of Colombia

Ximena Briceño-Morales^a , Oswaldo Sánchez-Castillo^b , Juan Carlos Velasquez^b, Carlos E. Bonilla González^b , Sergio Cervera-Bonilla^c , Luis Guzman-AbiSaab^d, Ricardo Bruges-Maya^{b,f} , Javier Angel-Aristizabal^c, Carlos Duarte^c , Carlos Lehmann-Mosquera^c , Mauricio García-Mora^e , Fernando Contreras-Mejía^b , Eduardo Rojas^b, Sandra E. Díaz-Casas^c 

Fecha de sometimiento: 23/11/2020, fecha de aceptación: 17/04/2021
Disponibile en internet: 15/05/2021
<https://doi.org/10.35509/01239015.746>

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women around the planet. According to GLOBOCAN 2020, its incidence and mortality worldwide are calculated at 47.8 and 13.6 per 100,000 women, respectively; for Colombia, the estimated incidence rate is 48.3 per 100,000 women, while mortality is 13.1 per 100,000 women. About 70% of breast cancer expresses hormone receptors (HR+) and is amenable to management with hormonal therapy, which improves the clinical outcomes of patients in the adjuvant and metastatic settings. Specifically in the adjuvant setting, studies have shown that hormonal therapy reduces the risk of relapse by almost 50% and the risk of death by 30%, after 10 years of follow-up. For this update, a literature search was carried out in two of the most important bibliographic databases, subsequently selecting the most relevant clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses on the subject. Finally, joint meetings were held between the functional units for breast and soft tissue tumors and clinical oncology of the National Cancer Institute of Colombia (INC), which managed to establish the therapeutic approach for adjuvant treatment in pre- and postmenopausal patients with HR+ breast cancer, considering each recommendation in relation to the risk of disease relapse.

Keywords: breast cancer, adjuvant therapy, hormonal antineoplastic agents, premenopause, postmenopause.

Resumen

El cáncer de mama es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en las mujeres alrededor del planeta. Según GLOBOCAN 2020, su incidencia y mortalidad a nivel mundial están calculadas en 47.8 y 13.6 por cada 100 mil mujeres, respectivamente; para Colombia, la incidencia estimada es de 48.3 por cada 100 mil mujeres y la mortalidad de 13.1 por cada 100 mil mujeres. Cerca del 70% del cáncer de mama expresa receptores hormonales (RH+) y es susceptible de manejo con terapia hormonal, la cual mejora los desenlaces clínicos de las pacientes en los escenarios adyuvante y metastásico. Específicamente, en la adyuvancia los estudios han demostrado que la hormonoterapia disminuye en casi un 50% el riesgo de recaída y en un 30% el riesgo de muerte después de 10 años de seguimiento. Para esta actualización, se realizó una búsqueda de la literatura en dos de las bases de datos bibliográficas más influyentes, seleccionando posteriormente los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis más relevantes sobre el tema. Finalmente, se realizaron reuniones conjuntas entre las Unidades Funcionales de Seno y Tejidos Blandos y Oncología Clínica del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), logrando establecer el abordaje terapéutico en el escenario adyuvante para las pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+, discriminando cada recomendación en relación al riesgo de recidiva.

Palabras clave: cáncer de mama, adyuvancia, agentes hormonales antineoplásicos, premenopausia, postmenopausia.

^a Especialista en entrenamiento en Mastología. FUCS – Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^b Especialista en Oncología Clínica. Unidad Funcional de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^c Especialista en Cirugía de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^d Especialista en Mastología. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^e Especialista en Cirugía Oncológica. Unidad Funcional de Mama y Tumores de Tejidos Blandos. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

^f Especialista en Oncología Clínica en Hospital San Ignacio, Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, Colombia

Introducción

La El cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+) representa el 70% del cáncer de mama diagnosticado en todo el mundo (1). La Guía de Práctica Clínica para la Detección Temprana, Tratamiento Integral, Seguimiento y Rehabilitación del Cáncer de Mama, publicada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia en el año 2013 (2), puntualizó las recomendaciones para el tratamiento hormonal adyuvante en pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+, sobre la base de la evidencia que había disponible hasta ese momento. Sin embargo, desde entonces han salido publicados numerosos ensayos clínicos que sugieren modificaciones en la conducta terapéutica para este grupo de pacientes, razón por la cual la Unidad Funcional de Mama y Tejidos Blandos del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) tomó la decisión de revisar la literatura actualizada en el tema, hasta el año 2019, y hacer los ajustes pertinentes en el tratamiento hormonal adyuvante de las pacientes con cáncer de mama RH+.

Objetivos:

1. Definir el tratamiento hormonal adyuvante para las pacientes con cáncer de mama no metastásico RH (+) en relación a su estado menopáusico y a los factores de riesgo para recaída y muerte por la enfermedad en el Instituto Nacional de Cancerología.
2. Revisar la evidencia científica actualizada sobre hormonoterapia adyuvante en pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+.

Justificación:

- En pacientes con cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), el riesgo de recurrencia de la enfermedad persiste hasta por 20 años (e incluso por el resto de la vida) después del diagnóstico inicial (3).
- El riesgo de recurrencia a distancia se correlaciona especialmente con el estado ganglionar y el tamaño tumoral (10-41%) (3), por lo cual es indispensable establecer grupos de riesgo y definir el tipo de terapia hormonal adyuvante, así como su duración.
- Debido al mayor riesgo de recurrencia asociado con ganglios positivos y un tamaño tumoral

mayor, en algunos subgrupos de pacientes se justifica el uso de terapia hormonal extendida con tamoxifeno o IA (4).

Conceptos claves: (1)

Cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+): todo cáncer de mama en el que al menos el 1% (>=1%) de las células tumorales expresan receptores hormonales (estrógeno, progesterona o ambos).

Hormonoterapia adyuvante: consiste en la administración de medicamentos antiestrogénicos después de la cirugía para el cáncer de mama, típicamente tamoxifeno en las pacientes premenopáusicas, e inhibidores de aromatasa o tamoxifeno en las posmenopáusicas.

Hormonoterapia adyuvante estándar: aquella terapia endocrina adyuvante que se administra por 5 años después de la cirugía, con opciones que varían según el estado menopáusico de las pacientes.

Hormonoterapia adyuvante extendida: consiste en la extensión de la adyuvancia endocrina más allá del año 5, por lo general hasta completar 7 a 10 años de hormonoterapia en total.

Metodología

Se realizó una búsqueda de los estudios primarios fase 3, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en Pubmed, Embase y Medline sobre hormonoterapia adyuvante en cáncer de mama receptor hormonal positivo, disponible hasta noviembre de 2020. Esta búsqueda incluyó una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings (MeSH), términos Emtree, DeCS, incluidos los términos explotados) y de términos de texto libre (considerando variantes de ortografía, sinónimos, acrónimos y truncamiento) para las siguientes palabras clave: “breast neoplasm”, “adjuvant”, “antineoplastic hormonal agents”, “premenopause”, “postmenopause”; con etiquetas de campo, operadores de proximidad y operadores booleanos. Dos de los autores (SEDC, XBM) revisaron independientemente todos los títulos y resúmenes para seleccionar únicamente los ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis más relevantes y extraer los datos. Luego se plasmó la revisión de la literatura en una presentación a cargo de la Especialista en Entrenamiento seleccionada por la UF de Mama y Tejidos Blandos (XBM), bajo

la supervisión de uno de los docentes (SEDC) y se analizó la evidencia al interior del Servicio. Posteriormente, se llevó a cabo una reunión entre las UF de Mama y Tejidos Blandos y Oncología Clínica, en la cual se discutió nuevamente la evidencia con el fin de actualizar las recomendaciones de manejo en torno a la hormonoterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama RH+. Con relación a la indicación de supresión ovárica (SO) en las pacientes premenopáusicas, hubo discrepancias para definir la población que más se beneficia de esta estrategia, en comparación con los riesgos y potenciales eventos adversos asociados, por lo que en una segunda reunión se analizaron en detalle los estudios primarios existentes sobre este tema, en particular con sus apéndices suplementarios. Finalmente, se estableció el cambio en el abordaje terapéutico y se diseñaron dos flujogramas de manejo, que se discriminaron según el estado menopáusico de las pacientes (Figuras 1 y 2).

Resumen de la evidencia:

- **Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH+**

El metaanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), publicado inicialmente en 1998 y actualizado en 2011 (5, 6), validó el manejo estándar con tamoxifeno adyuvante por 5 años en pacientes con cáncer de mama RH+. El primer reporte incluyó todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) iniciados antes de 1990, para un total de 55 estudios y cerca de 37 mil pacientes (N 36.689) pre y posmenopáusicas con receptores de estrógenos positivos (RE+), negativos o desconocidos. En este metaanálisis se comparó la administración adyuvante de tamoxifeno por 1, 2 y 5 años vs. no tamoxifeno, así como diferentes dosis del medicamento (20, 30 y 40 mg). Con un seguimiento a 10 años, aquellas pacientes con tumores con RE+ o desconocidos, que recibieron tamoxifeno adyuvante, presentaron una reducción de la recidiva tumoral de 21%, 29% y 47%, con 1, 2 y 5 años de tamoxifeno, respectivamente ($2p < 0.00001$). La reducción proporcional en el riesgo de morir fue de 12%, 17% y 26%, respectivamente ($2p = 0.003$). Para ambos desenlaces las diferencias fueron estadísticamente significativas, siendo mayor en pacientes con ganglios positivos e independiente del estado menopáusico. En cuanto a la recurrencia, el mayor beneficio del

tamoxifeno adyuvante se encontró en los cinco primeros años desde el inicio del tratamiento, mientras que en términos de mortalidad el beneficio se produjo a lo largo de los diez primeros años. Como era de esperarse, la hormonoterapia con tamoxifeno se asoció con un incremento significativo en la incidencia de cáncer de endometrio ($2p < 0.00001$), que se cuadruplicó con la adyuvancia por 5 años, pero el exceso de muertes por esta causa fue de tan sólo 1 a 2 por cada 1.000 mujeres en los primeros 10 años del seguimiento. Otras muertes por causas cardíacas o vasculares no fueron significativas en el grupo de pacientes que recibió tamoxifeno ($2p > 0.1$). Finalmente, no se encontraron diferencias en cuanto a eficacia con dosis superiores a 20 mg/día (5).

La actualización de este metaanálisis evaluó 20 estudios que incluyeron un total de 21.457 pacientes con tumores con RE positivo o negativo. La comparación fue tamoxifeno adyuvante por 5 años vs. no tamoxifeno. Con un seguimiento a 15 años, aquellas pacientes con tumores RE positivo que recibieron tamoxifeno adyuvante, presentaron una reducción en el riesgo de recidiva de 39% ($2p < 0.00001$) y en el riesgo de muerte de 29% ($p < 0.0001$). El estudio reafirmó la ausencia de beneficio del tamoxifeno en pacientes con tumores RE negativo. Nuevamente, la adyuvancia con tamoxifeno se asoció con incrementos muy pequeños pero significativos en la incidencia de cáncer de endometrio y tromboembolismo pulmonar, con un exceso de muertes por ambas causas no mayor al 1% durante los primeros 10 años de seguimiento (6).

Dos estudios avalaron la extensión de la terapia adyuvante con tamoxifeno en pacientes pre y posmenopáusicas con cáncer de mama y RE+. El primero de ellos, el estudio ATLAS (*Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*), fue publicado en diciembre de 2012 y comparó la adyuvancia hormonal con tamoxifeno por 5 años vs. 10 años en 12.894 mujeres con cáncer de mama RE positivo, negativo o desconocido. En este estudio, cerca de la mitad de las participantes tenían tamaños tumorales mayores de 2 cm (53%) y ganglios positivos (48%). Con un seguimiento a 15 años, la terapia extendida con tamoxifeno demostró tener un impacto estadísticamente significativo en la disminución de la recurrencia del cáncer de mama (617 recurrencias vs. 711 recurrencias; $p = 0.002$) y la mortalidad por esta causa (331 muertes vs. 397 muertes; $p = 0.01$), con reducciones absolutas de 3.7%

y 2.8%, respectivamente. En pacientes con ganglios positivos, la estimación puntual de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se encontró a favor del manejo con tamoxifeno por 10 años. La incidencia acumulada de cáncer de endometrio fue 1.6% y 3.1% con 5 y 10 años de tamoxifeno, respectivamente. El RR para el desarrollo de tromboembolismo pulmonar fue de 1.87 en las pacientes que recibieron tamoxifeno por 10 años. Tanto para cáncer endometrial como para tromboembolismo pulmonar, el incremento absoluto de la mortalidad fue 0.2%. Resulta fundamental señalar que continuar el tamoxifeno por 10 años en lugar de suspenderlo a los 5 años reduce significativamente la recurrencia y la mortalidad únicamente después del año 10 desde el inicio del tamoxifeno, es decir, tras finalizar la hormonoterapia extendida (7).

El segundo estudio fue el aTTom (*Adjuvant Tamoxifen-To Offer More?*) (N 6.953), publicado poco después que el ATLAS y con un diseño metodológico muy similar. Sus resultados básicamente reafirmaron los ya mencionados, demostrando que la hormonoterapia adyuvante extendida con tamoxifeno reduce significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama (580 recurrencias vs. 672 recurrencias; $p=0.003$) y la mortalidad por esta misma causa (392 vs. 443; $p=0.05$). De nuevo, sólo después de los años 7 y 9 desde el inicio del consumo del tamoxifeno se pudieron observar reducciones significativas en términos de SLE y supervivencia global (SG) (8).

En 2018 se conocieron los resultados actualizados de los estudios SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) y TEXT (*The Tamoxifen and Exemestane Trial*) (9), con un seguimiento a 8 y 9 años, respectivamente. Estos son los dos ECA más importantes de manejo hormonal adyuvante con SO en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama RH+. El SOFT incluyó cerca de 3.000 participantes (N 3.047) con cáncer de mama operable, el 35% de ellas tenían ganglios positivos y el 85% tumores HER2 negativo. En este estudio se aleatorizaron las participantes a recibir tamoxifeno, tamoxifeno más SO o exemestano más SO. Por su parte, TEXT incluyó algo más de 2.500 participantes (N 2.660) con cáncer de mama operable, el 48% de ellas tenían ganglios positivos y el 87% tumores HER2 negativo. En este segundo estudio se aleatorizaron las participantes a recibir tamoxifeno más SO o exemestano más SO. En el TEXT, la tasa estimada de SLE a 5 años fue 91.5% para el grupo de pacientes que recibió exemestano más SO

vs. 87.3% para el grupo que recibió tamoxifeno más SO, con diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencia y segundo cáncer invasivo (HR 0.72; IC 95% 0.60-0.85), pero sin diferencias en términos de SG (HR 1.14; IC 95% 0.86-1.51). En el SOFT, la tasa estimada de SLE a 8 años fue 78.9% para aquellas pacientes que recibieron tamoxifeno solo, 83.2% tamoxifeno más SO (HR 0.76; IC 95% 0.62-0.93) y 85.9% exemestano más SO (HR 0.65; IC 95% 0.53-0.81).

La tasa de supervivencia global a 8 años fue de 91.5% en el grupo del tamoxifeno solo, de 93.3% en el grupo de tamoxifeno más SO y de 92.1% en el grupo de exemestano más SO. Para este último desenlace, la diferencia fue estadísticamente significativa solo para la combinación tamoxifeno más SO vs. tamoxifeno solo (HR 0.67; IC 95% 0.48-0.92). En el subgrupo de pacientes que recibió quimioterapia, la tasa de SLE a 8 años fue significativamente más alta para las pacientes que fueron llevadas a SO (76.7% en el grupo de tamoxifeno más SO y 80.4% en el grupo de exemestano más SO). En este mismo subgrupo, la tasa de SG fue estadísticamente significativa solo para la combinación tamoxifeno más SO vs. tamoxifeno solo (HR 0.59; IC 95% 0.42-0.84) (9).

El análisis combinado de los grupos que son comparables en los estudios SOFT y TEXT, mostró que la combinación exemestano más SO fue superior a la combinación tamoxifeno más SO en cuanto a SLE (86.8% vs. 82.8%; $p<0.001$) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD) (91.8% vs. 89.7%; $p<0.02$), pero no en términos de SG (93.4% vs. 93.3%; $p<0.84$). El subgrupo de pacientes menores de 35 años demostró tener una tasa más alta de recurrencia a 5 años, con una mayor incidencia de enfermedad a distancia a 8 años. Para los dos desenlaces antes mencionados, el mayor beneficio en este grupo de pacientes ocurrió con la combinación exemestano más SO. Finalmente, los autores de este estudio recomiendan balancear los beneficios oncológicos de la SO con los posibles eventos adversos y la toxicidad asociada a una menopausia prematura: síntomas vasomotores, hipertensión, alteraciones musculoesqueléticas (incluyendo osteoporosis) e intolerancia a la glucosa, entre otros (9). En este escenario, el principal reto consiste en identificar adecuadamente los subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida de la SO, con los más altos beneficios en recurrencia y mortalidad y menor tasa de eventos adversos.

• **Pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama RH+**

En 2015, el EBCTCG publicó un metaanálisis que incluyó 31.920 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama temprano y RH+ (10). El objetivo de este estudio fue comparar tres diferentes esquemas de tratamiento hormonal buscando diferencias en recurrencia y mortalidad por cáncer de mama. Para la comparación IA por 5 años vs. tamoxifeno por 5 años, los RR de recurrencia favorecieron significativamente los IA durante los años 0-1 (RR 0.64; IC 95% 0.52-0.78) y 2-4 (RR 0.80; IC 95% 0.68-0.93), siendo no significativos a partir de entonces. La mortalidad por cáncer de mama a 10 años fue menor con los IA que con tamoxifeno (12.1% vs. 14.2%; RR 0.85; IC 95% 0.75-0.96). Para la comparación IA por 5 años vs. switch por 5 años (2-3 años de tamoxifeno más un IA hasta completar 5 años de tratamiento en total), la recurrencia se redujo significativamente sólo durante los años 0-1 (RR 0.74; IC 95% 0.62-0.89), es decir, cuando los tratamientos difirieron, siendo similar durante los años 2-4 (RR 0.99; IC 95% 0.85-1.15), cuando ambos grupos recibieron un IA. No hubo ningún efecto significativo adicional después del quinto año. La reducción de la mortalidad por cáncer de mama no fue significativa (RR 0.89; IC 95% 0.78-1.03). Por último, para la comparación switch por 5 años vs. tamoxifeno por 5 años, los RR de recurrencia favorecieron significativamente a los inhibidores de aromatasa durante los años 2-4 (RR 0.56; IC 95% 0.46-0.67), pero no posteriormente. La mortalidad por cáncer de mama a 10 años fue menor con el cambio a IA que continuando la hormonoterapia únicamente con tamoxifeno hasta completar 5 años (8.7% vs. 10.1%; $2p=0.015$) (10).

Para todas las comparaciones, los RR de recurrencia favorecieron a los inhibidores de aromatasa durante el tiempo en que los tratamientos difirieron, pero no fueron significativos a partir de entonces, y la mortalidad por cáncer de mama se redujo mientras los tratamientos eran diferentes y posteriormente, y para todos los períodos combinados. Sin embargo, las características del tumor son importantes predictores del riesgo de recurrencia; por lo tanto, el efecto absoluto sobre los desenlaces al administrar un IA en lugar de tamoxifeno se observan en el análisis por subgrupos. Con relación al estado ganglionar, los riesgos de recurrencia a 5 años para las mujeres con enfermedad N0, N1 y N2 se redujeron significativamente en un 1.2%, 3.7% y 6.4%, respectivamente (10).

Con los resultados de este metaanálisis, queda claro que probablemente toda mujer posmenopáusica con cáncer de mama RH+ se beneficia de un IA en algún momento de la adyuvancia hormonal, independientemente del estado ganglionar, aunque el efecto es más evidente en aquellas con ganglios positivos. Sin embargo, cualquier ganancia en SLE y SG debe sopesarse con los posibles eventos adversos de la terapia en la salud ósea y la función cognitiva, así como deberían tenerse también en cuenta las diferencias en costos. Algunas pacientes con un riesgo de recaída muy bajo podrían recibir solo tamoxifeno, puesto que el beneficio que obtendrían al incorporar un IA a su esquema de tratamiento quizá sea mínimo (11).

Existen numerosos ECA que han evaluado la extensión de la hormonoterapia con un IA más allá del año 5 en pacientes posmenopáusicas (12-23). Resulta difícil realizar comparaciones directas entre estos estudios ya que los diseños metodológicos, aunque similares, difieren en aspectos fundamentales como el tipo de hormonoterapia inicial (desde tamoxifeno, switch o un IA) y la duración total de la adyuvancia (7 o 10 años). Los estudios que compararon un IA vs. placebo por 2 a 5 años más, en pacientes que habían recibido tamoxifeno, terapia switch o un IA previamente, han mostrado distintos resultados (12, 15-19).

El estudio MA. 17 (12, 13) aleatorizó pacientes que habían recibido 5 años de tamoxifeno a continuar 5 años más con letrozol o placebo; se encontró una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a SLE en el grupo de pacientes asignadas a letrozol (letrozol 93% vs. placebo 87%; $p<0.001$); sin embargo, no hubo diferencia en cuanto a SG entre los grupos. En un análisis por subgrupos no planificado de SLE, el efecto del letrozol fue al menos tan grande en las participantes con ganglios negativos (RR 0.47; $p=0.005$), como en aquellas con ganglios positivos (RR 0.60; $p=0.003$). Este estudio fue actualizado en 2006, encontrando que en pacientes con ganglios positivos el letrozol extendido mejoró significativamente la SG, con una reducción en el riesgo de morir de 39% ($p=0.04$). Por su parte, el NSABP B-33 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33*) (16) no encontró diferencias en términos de SLE ni SG para los grupos exemestano vs. placebo por 5 años, en pacientes que habían recibido 5 años de hormonoterapia previa con tamoxifeno. No obstante, este estudio se cerró de forma temprana tras conocerse los resultados del

primer análisis interino del MA 17. Como el 44% de las participantes del grupo del placebo se pasaron al grupo del exemestano, resultó imposible predecir el efecto real del tratamiento extendido con el IA, ya que el análisis estadístico se realizó por intención a tratar, luego un gran porcentaje de las participantes que estaban recibiendo exemestano se analizaron en el grupo del placebo. Aun así, resulta interesante que el efecto del exemestano en SLE y supervivencia libre de recurrencia resultara estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con tumores T2-3 y ganglios positivos.

Los estudios ABCSG 6a (*Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*) y GIM4 (*Gruppo Italiano Mammella*) (15, 22) extendieron la hormonoterapia con IA hasta el año 7 (en promedio) en pacientes que habían recibido tamoxifeno previamente, encontrando beneficio en cuanto a SLE, no así en SG, para las pacientes que recibieron terapia hormonal extendida. Por el contrario, el estudio DATA (*Extended Adjuvant Aromatase Inhibition After Sequential Endocrine Therapy*) (18), que comparó 3 años vs. 6 años de anastrozol después de 2 o 3 años de manejo hormonal con tamoxifeno, encontró sólo mejoría en SLE en los subgrupos de pacientes con tamaños tumorales mayores de 2 cm y positividad para ambos receptores hormonales; pero la presencia de ganglios positivos no se asoció per se a un mayor beneficio con el anastrozol por 6 años. Estudios como el NSABP B-42 (19) y el AERAS (*Arimidex Extended Adjuvant Randomized Study*) (21) han reportado que recibir 10 años de adyuvancia hormonal, los cinco últimos con un IA (desde switch o un IA), es superior a recibir únicamente cinco años de hormonoterapia adyuvante (tamoxifeno, switch o IA). Sin embargo, otros estudios como el IDEAL (*Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer*) (17) y el ABCSG 16 (20), que aleatorizaron pacientes que habían recibido cinco años de cualquier hormonoterapia previa, a recibir 2 o 5 años de terapia extendida con un IA, mostraron que la adyuvancia total por 10 años no es superior a la adyuvancia total por 7 años.

Los factores claves a considerar para la extensión de la terapia hormonal son un estadio más avanzado de la enfermedad, la edad temprana, las preferencias de las pacientes y la adherencia al tratamiento. Se debería considerar la terapia endocrina extendida para la mayoría de las mujeres pre y posmenopáusicas que recibieron quimioterapia, ya que es más probable

que tengan un alto riesgo de recaída debido a los factores clínicos y patológicos convencionales (11).

Es importante resaltar que no existen estudios que hayan comparado específicamente la administración de 5 vs. 7 vs. 10 años de un IA únicamente, por lo que no es posible concluir de forma contundente que 7 o 10 años de un IA sean superiores a 5 años. Las mejores aproximaciones se tienen de los estudios en donde algún subgrupo de pacientes había recibido un IA como la única terapia hormonal previa antes de la aleatorización (17, 19-21). En este escenario, ocurre algo muy similar a lo antes mencionado, y es que 10 años de hormonoterapia son superiores a 5 años, pero no a 7 años. En cualquier caso, al ser tan heterogénea la terapia hormonal previa que se administró en estos estudios, no es clara la contribución específica que tiene el manejo exclusivo con IA más allá del año 5, en los mejores resultados de estas pacientes.

- **Nuevos horizontes en pacientes pre y posmenopáusicas con riesgo intermedio y alto de recidiva tumoral**

Los inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas (iCDK4/6) están aprobados para el manejo de las pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+, HER2-. El uso de estos medicamentos, en conjunto con la terapia hormonal, demostraron mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG en este contexto (24-31). Por lo anterior, los iCDK4/6 se han convertido en objeto de investigación en el escenario adyuvante. En 2020 se publicó el estudio monarchE (*Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer*), un ensayo clínico controlado fase III que incluyó hombres y mujeres pre y posmenopáusicas con más de 4 ganglios positivos, o de 1 a 3 ganglios positivos y al menos una de las siguientes características: tamaño tumoral ≥ 5 cm, grado histológico 3 o Ki 67 $\geq 20\%$. Entre julio de 2017 y agosto de 2019, 5.637 pacientes fueron aleatorizados a recibir hormonoterapia más abemaciclib vs. hormonoterapia sola. El tratamiento con abemaciclib se administró por 2 años y la duración total de la hormonoterapia fue de 5 a 10 años. El 43% de las participantes eran premenopáusicas y el 95% habían recibido quimioterapia (37% en el escenario neoadyuvante). Para la fecha del segundo análisis interino, la hormonoterapia más abemaciclib

Tabla 1. Resumen de la evidencia: Terapia hormonal adyuvante en pacientes premenopáusicas

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces	
Terapia estándar con tamoxifeno (Tam*)				
Metaanálisis EBCTCG 1998	- Ca. de mama temprano - 36.689 pacientes (55 ECAs) - RE+/- o desconocidos - Pre y posmenopáusicas	Tam por 1, 2 o 5 años Vs. No Tam	Recurrencia: Tam por 5 años disminuye el riesgo de recurrencia en un 47%	Mortalidad: Tam por 5 años disminuye el riesgo de morir en un 26%
Metaanálisis EBCTCG 2011	- Ca. de mama temprano - 21.457 pacientes (20 ECAs) - RE+/- - Pre y posmenopáusicas	Tam por 5 años Vs. No tamoxifeno	Recurrencia: Tam por 5 años disminuye el riesgo de recurrencia en un 39%	Mortalidad: Tam por 5 años disminuye el riesgo de morir en un 30%
Terapia extendida con tamoxifeno (Tam*)				
ATLAS	- Ca. de mama temprano - 12.894 pacientes - RE+/- o desconocidos - Pre y posmenopáusicas	Tam por 5 años Vs. Tam por 10 años	Recurrencia: La disminución absoluta en el riesgo de recurrencia con Tam por 10 años es de 3.7%	Mortalidad: La disminución absoluta en el riesgo de morir con Tam por 10 años es de 2.8%
aTTOm	- Ca. de mama temprano - 6.953 pacientes - RE+/- - Pre y posmenopáusicas	Tam por 5 años Vs. Tam por 10 años	Recurrencia: La disminución absoluta en el riesgo de recurrencia con Tam por 10 años es de 1.9%	Mortalidad: La disminución absoluta en el riesgo de morir con Tam por 10 años es de 4%
Supresión ovárica (SO**)				
SOFT	- Ca. de mama temprano - 3.047 pacientes premenopáusicas - RH+ >=10% - 35% G+	Tam Vs. Tam + SO Vs. Exemestano + SO - Tratamiento por 5 años	Análisis combinado	
TEXT	- Ca. de mama temprano - 2.660 pacientes premenopáusicas - RH+ >=10% - 48% G+	Tam + aGnRH Vs. Exemestano + aGnRH - Tratamiento por 5 años	Recurrencia: En comparación con Tam solo, Tam + SO y Exemestano + SO reducen entre un 3.5% y un 5.2% el riesgo absoluto de presentar una recurrencia a distancia Para las pacientes que no reciben QT***, el beneficio en recurrencia a distancia es sólo con la combinación Exemestano + SO	Mortalidad: Sólo la combinación Tam + SO genera un beneficio significativo en mortalidad (para la población general, mejoría de 1.8% en la tasa de supervivencia global con Tam + SO Vs. Tam solo; y 4.3% para las pacientes que recibieron QT***)

* Tam = tamoxifeno

** SO = supresión ovárica = aGnRH (triptorelina), ablación ovárica actínica o quirúrgica

*** QT=quimioterapia

Tabla 2. Resumen de la evidencia: Terapia hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas

Estudio	Participantes	Comparación	Desenlaces
Metaanálisis EBCTCG 2015	- Ca. de mama temprano - 31.920 pacientes pos menopáusicas - RE+	IA* por 5 años Vs. Tam por 5 años	Recurrencia: - Años 0-1: RR 0.64 (IC 95% 0.52-0.78) - Años 2-4: RR 0.80 (IC 95% 0.68-0.93) - Sin diferencia a partir del año 5 Mortalidad: - 12.1% Vs. 14.2%; RR 0.85 (IC 95% 0.75-0.96)
		IA por 5 años Vs. Switch** (5 años de terapia hormonal en total)	Recurrencia: - Años 0-1: RR 0.74 (IC 95% 0.62-0.89) - Años 2-4: RR 0.99 (IC 95% 0.85-1.15) - Sin efecto significativo adicional partir del año 5 Mortalidad: - RR 0.89 (IC 95% 0.78-1.03)
		Switch (5 años de terapia hormonal en total) Vs. Tam por 5 años	Recurrencia: - Años 2-4: RR 0.56 (IC 95% 0.46-0.67) - Sin diferencia a partir del año 5 Mortalidad: - 8.7% Vs. 10.1% (2p=0.015)
Terapia extendida con IA			
MA. 17	- 5.187 pacientes pos menopáusicas - G***-/+ (50%+) - RH+ o desconocidos - 5 años de manejo previo con Tam	Letrozol por 5 años Vs. Placebo por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.57 (IC 95% 0.43- 0.75); a favor de Letrozol por 5 años Mortalidad: Sin diferencia Actualización, 2006: En paciente con G+, Letrozol por 5 años: 39% de reducción en el riesgo de morir (p=0.04)
MA. 17R	- 1.918 pacientes pos menopáusicas - Cualquier T y N (47.5% G+) - RH+ o desconocidos - 5 años de manejo previo con un IA	Letrozol por 5 años más Vs. Placebo por 5 años más - En total 10 años de tratamiento con un IA	Recurrencia: SLE: HR 0.66 (IC 95% 0.48- 0.91); a favor de Letrozol por 5 años más Mortalidad: Sin diferencia
MA. 17R	- 1.918 pacientes pos menopáusicas - Cualquier T y N (47.5% G+) - RH+ o desconocidos - 5 años de manejo previo con un IA	Letrozol por 5 años más Vs. Placebo por 5 años más - En total 10 años de tratamiento con un IA	Recurrencia: SLE: HR 0.66 (IC 95% 0.48- 0.91); a favor de Letrozol por 5 años má Mortalidad: Sin diferencia
NSABP B-33	- 1.598 pacientes pos menopáusicas - T1-3N0-1 (48% G+) - RH+ - 5 años de manejo previo con Tam	Exemestano por 5 años Vs. Placebo por 5 años	Recurrencia: SLE: RR 0.68 (p=0.07); a favor de Exemestano por 5 años Mayor beneficio en SLE en pacientes T2-3 y G+
IDEAL	- 1.821 pacientes pos menopáusicas - Ca. de mama temprano y G+/- (64% G+) - RH+ - Manejo previo con cualquier terapia hormonal por 5 años	Letrozol por 2.5 años Vs. Letrozol por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.92 (IC 95% 0.74- 1.16); sin diferencia Mortalidad: Sin diferencia
DATA	- 1.912 pacientes pos menopáusicas - T1-2 (92%) - G+/- (68% G+) - RH+ - 2-3 años de manejo previo con Tam	Anastrozol por 3 años Vs. Anastrozol por 6 años	Recurrencia: SLE: HR 0.79 (IC 95% 0.62- 1.02); sin diferencia Mortalidad: Sin diferencia

ABCSG 16	- 3.484 pacientes pos menopáusicas - E I-III - RH+ - 5 años de cualquier terapia hormonal previa	Anastrozol por 2 años Vs. Anastrozol por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 1.007 (IC 95% 0.87-1.16); sin diferencia	Mortalidad: Sin diferencia
NSABP B-42	- 3.966 pacientes pos menopáusicas - E I-IIIa (43% G+) - RH+ - 5 años de manejo previo con IA o desde el switch con Tam (<=3 años)	Letrozol por 5 años Vs. Placebo por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.85 (IC 95% 0.73-0.99); sin diferencia Actualización, 2019: SLE: HR=0.84 (IC 95% 0.74-0.96); a favor de Letrozol por 5 años	Mortalidad: Sin diferencia
AERAS (abstract)	- 1.697 mujeres pos menopáusicas - E I-III - RH+ - 5 años de manejo previo con anastrozol o desde el switch con Tam	Anastrozol por 5 años Vs. No tratamiento adicional	Recurrencia: SLE: 91.9% Vs. 84.4%; p=0.004; a favor de Anastrozol por 5 años SLE a distancia: 97.2% Vs. 94.3%; p=0.0077; a favor de Anastrozol por 5 años	Mortalidad: Sin diferencia
GIM4 (abstract)	- 2.056 mujeres pos menopáusicas - Ca. de mama temprano (56% G-) - RH+ - Manejo previo con Tam por 2-3	Letrozol por 2-3 años Vs. Letrozol por 5 años	Recurrencia: SLE: HR 0.82 (IC 95% 0.68-0.98); a favor de Letrozol por 5 años	Mortalidad: Sin diferencia

* IA = inhibidor de aromatasa

** Swicht = manejo inicial con 2 o 3 años de Tam y posteriormente 2 o 3 años de IA

*** G = compromiso ganglionar

demonstró ser superior a la hormonoterapia sola en cuanto a supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) y supervivencia libre de recurrencia a distancia (SLRD), con tasas estimadas de SLEI a 2 años de 92.2% y 88.7% (HR=0.74; p=0.0096), y tasas estimadas de SLRD de 93.6% y 90.3% (HR 0.71; p=0.0085), para los grupos con y sin amebaciclib, respectivamente (p<0.01). El 16.6% de los participantes suspendieron el amebaciclib debido a eventos adversos (32).

Los autores de este estudio ponen énfasis en la importancia de sus resultados, considerando que en los últimos 20 años hay pocos avances en cuanto a adyuvancia hormonal en tumores RH+, HER2-. Los resultados son aun más alentadores si se considera el subgrupo de pacientes premenopáusicas, en donde la disminución del riesgo de recaer en los 2 primeros años fue 37% (HR=0.63; IC 95% 0.44-0.92). Dado que las recaídas tempranas se correlacionan con resistencia endocrina primaria, el abemaciclib se convierte en una excelente estrategia para superarla (32).

Finalmente, el estudio PALLAS (*PALbociclib Collaborative Adjuvant Study*) (33) aleatorizó 5.760 pacientes con cáncer de mama RH+, HER2-, estadios

II y III a recibir terapia hormonal más palbociclib vs. terapia hormonal sola. Con un seguimiento a casi 24 meses, la tasa de SLEI fue 88.2% en el grupo de la combinación vs. 88.5% en el grupo control (HR=0.93; p=0.51). La SLRD fue 89.3% y 90.7% (HR 1.00; p=0.997), respectivamente. No se observó ninguna diferencia en el subgrupo de pacientes de alto riesgo. Para resaltar, se observó que el 42% de los participantes suspendieron el palbociclib debido a eventos adversos, el 64% de ellos por toxicidad inaceptable (33). Existen otros estudios en curso de manejo adyuvante con iCDK4/6, pero sus resultados oficiales aún no han sido publicados (34, 35).

Las Tablas 1 y 2 resumen los resultados de los estudios clínicos más relevantes del manejo hormonal adyuvante en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama RH+.

Abordaje terapéutico adoptado por las Unidades Funcionales de Oncología Clínica y Mama y Tejidos Blandos del INC

Teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes que ingresan a la Unidad Funcional de Mama y Tejidos

Blandos se presentan con cáncer de mama en estados clínicos avanzados (50%), y que el porcentaje de recidiva tumoral es mayor en aquellas con tumores luminal B-HER2 negativo, así como en quienes presentan enfermedad residual pos quimioterapia neoadyuvante

(36), se tomó la decisión de estandarizar el manejo hormonal adyuvante de las pacientes de acuerdo al riesgo de recidiva tumoral y a su estado menopáusico (premenopáusicas y posmenopáusicas). Figuras 1 y 2.

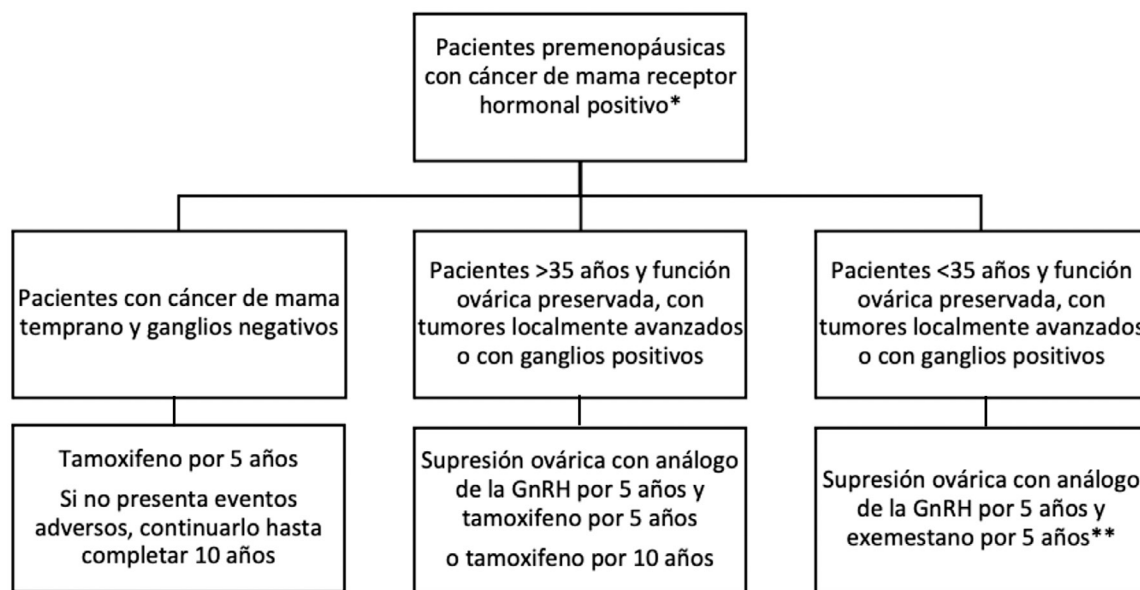


Figura 1. Flujograma de tratamiento adyuvante en pacientes premenopáusicas.

* Si la paciente se torna menopáusica durante la adyuvancia hormonal, continuar el manejo según figura No. 2

** Realizar pruebas de función ovárica cada 3 meses para verificar el bloqueo de la función ovárica. De no poder garantizar el bloqueo hormonal, tamoxifeno por 10 años

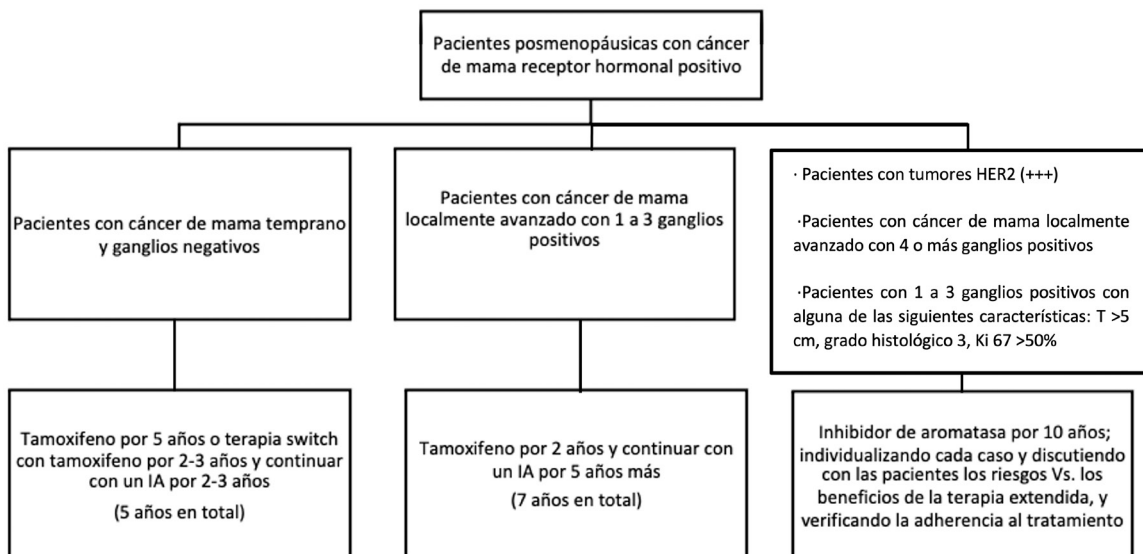


Figura 2. Flujograma de tratamiento adyuvante en pacientes posmenopáusicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que, por ser este un artículo de revisión de evidencia científica, no hay pacientes involucrados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

No ha sido necesario obtener consentimientos informados.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323. PMID: 30667505. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
2. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama. Sistema de Seguridad Social, Colombia, 2013. Guía No. 19.
3. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 2017; 377:1836-1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
4. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 110, Issue 1, January 2018, Pages 31-39. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx141>
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 771-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
7. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1)
8. Gray R, Rea D, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6934 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl): abstr 5.
9. M P.A. Francis, O. Pagani, G.F. Fleming, B.A, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*; June 4, 2018, at NEJM.org. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1)
11. Benson J, Jatoi I. Extended endocrine therapy in early breast cancer: how long and who for?. *Future Oncol.* (2019) 16(1), 4327-4336. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0254>
12. Goss F, Ingle J, Martino S et al. Randomized trial of letrozole in post-menopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N. Eng. J. Med.* 349, 1793-1802 (2003). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032312>
13. Goss P, Mamounas E, Jakesz R et al. Aromatase inhibitors versus not (placebo/observation) as late extended adjuvant therapy for postmenopausal women with early stage breast cancer: overviews of randomized trials of aromatase inhibitors after approximately 5 years of tamoxifen. *Cancer Res.* 69, 4081 (2009).
14. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending aromatase inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 375, 209-219 (2016). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700>
15. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended Adjuvant Therapy With Anastrozole Among Postmenopausal Breast Cancer Patients: Results From the Randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-53. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm246>.
16. Mamounas E, Jeong JH, Wickerham DL. Benefit From Exemestane As Extended Adjuvant Therapy After 5 Years of Adjuvant Tamoxifen: Intention-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008, 26:1965-1971. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.0228>.
17. Blok E, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J. Natl Cancer Inst.* 110 (1) <https://doi.org/10.1093/jnci/djx134>
18. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomized Phase III trial. *Lancet Oncol.* 18(11), 1502-1511 (2017). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30600-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30600-9)
19. Mamounas E, Bandos H, Lembersky B et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in post-menopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomized, double blind placebo-controlled, Phase III trial. *Lancet* 20(1), 88-99 (2019). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30621-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30621-1)
20. Gnant M, Steger G, Greil R et al. A prospective randomized multicentre Phase-III trial of additional 2 versus additional 5

- years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy - results from 3,484 post-menopausal women in the ABCSG-16 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, USA, 7 December 2017.
21. Ohtani S, Iijima K, Higaki K et al. A prospective randomized multicenter open-label Phase III trial of extending aromatase inhibitor therapy to 10 years: results from 1,697 postmenopausal women in the N-SA BC05 trial: arimidex extended adjuvant randomized study (AERAS). San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX, USA, 4-8 December 2018. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-04>
 22. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, Ponzoni R, Durando A, Amaducci L. Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: a randomized Phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). *J. Clin. Oncol.* 37(Suppl. 1), Abstr 504 (2019).
 23. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. www.thelancet.com/oncology Published on line, November 17, 2017. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30715-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30715-5)
 24. 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):1925-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
 25. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>
 26. Goetz MP, Toi M, Campone M, Trédan O, Bourayou N, Sohn J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>
 27. 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* [Internet]. 2018;19(7):904-15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
 28. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>
 29. 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):1926-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>
 30. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>
 31. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>
 32. Johnston Stephen R. D, Harbeck Nadia, Hegg T Roberto, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). ascopubs.org/journal/jco on September 20, 2020: DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>
 33. Mayer EL, Gnant MI, DeMichele A, et al. PALLAS: A randomized phase trial of adjuvant palbociclib with endocrine therapy vs andocrine therapy alone for HR+/HER2 early breast cancer. ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA 12. Presented September 20, 2020.
 34. Slamon DJ, et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib (RIBO) + endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (EBC). May 2019. *Journal of Clinical Oncology* 37(15_suppl):TPS597-TPS597. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS597.
 35. Von Minckwitz G, et al. Abstract OT2-6-11: PENELOPE: Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (GBG-78/BIG1-13). *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl): Abstract nr OT2-6-11.
 36. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, et al. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and the Molecular Classification of Locally Advanced Breast Cancer in a Latin American Cohort. *The Oncologist* 2019;24:1-11. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0300>