



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio observacional de práctica habitual con palbociclib y hormonoterapia para carcinoma de mama avanzado

Observational real world data with palbociclib associated to hormone therapy for advanced breast carcinoma

Teresa Sampedro-Gimeno¹, Rubén Pampín-Sánchez²,
Francisco Javier Barbazán-Vázquez², Virginia Reguero-Cuervo¹,
Virginia Galeazzi-Martínez¹, Ignacio Pelaez-Fernández¹

¹Sección de Oncología Médica, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón. España.

Autor para correspondencia

Teresa Sampedro Gimeno
Sección de Oncología Médica
Hospital Universitario de Cabueñes
c/ Los Prados, 395
33394 Gijón (Asturias). España.

Correo electrónico:
teresa.sampedro@sespa.es

Recibido el 22 de marzo de 2021;
aceptado el 22 de junio de 2021.
Early Access date (09/01/2021).

DOI: 10.7399/fh.11695

Cómo citar este trabajo

- Sampedro-Gimeno T, Pampín-Sánchez R, Barbazán-Vázquez FJ, Reguero-Cuervo V, Galeazzi-Martínez V, Pelaez-Fernández I.
- Estudio observacional de práctica habitual con palbociclib y hormonoterapia para carcinoma de mama avanzado. Farm Hosp. 2021;45(6):329-34.

Resumen

Objetivo: Los inhibidores de quinasas dependientes de ciclina CDK4 y CDK6 poseen efecto sinérgico al asociarse con hormonoterapia. Su uso está extendido en primera y sucesivas líneas de carcinoma de mama avanzado tipo luminal por mejorar la supervivencia libre de progresión. Los objetivos de nuestro estudio se basaron en analizar la evolución clínica y la toxicidad presentada en las pacientes tratadas en nuestro centro con palbociclib, así como relacionar la evolución con las diferentes variables clínico-patológicas.

Método: El estudio, de tipo observacional y retrospectivo, recogió datos de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico tratados con hormonoterapia y palbociclib en el Hospital Universitario de Cabueñes entre los años 2017 y 2020. Se analizaron diferentes variables clínico-patológicas, así como información sobre toxicidad y supervivencia.

Resultados: Un total de 72 mujeres y 1 varón con una mediana de edad de 63 años recibieron palbociclib asociado a inhibidor de aromatasa o fulvestrant. En primera línea la supervivencia libre de progresión fue de 22 meses, y en segunda o sucesivas líneas de 13 meses. El 95,9% de

Abstract

Objective: Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors have a synergistic effect in combination with endocrine therapy. This combination is used as first and subsequent-line treatment for advanced luminal breast carcinoma because it increases progression-free survival. We analysed clinical course and toxicity in patients treated with palbociclib in our hospital and determined potential associations between these variables and clinicopathological variables.

Method: Observational retrospective study including patients with advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib plus endocrine therapy at the Hospital Universitario de Cabueñes between 2017 and 2020. We analysed clinicopathological variables, toxicity, and survival.

Results: In total, 72 women and 1 man (median age: 63 years) received palbociclib plus an aromatase inhibitor or fulvestrant. When used as first-line treatment, progression-free survival was 22 months, and as second and subsequent-line treatment, progression-free survival was 13 months. Adverse effects (mainly haematological) were experienced by nearly all

PALABRAS CLAVE

Neoplasias de mama; Proteínas inhibidoras de las quinasas dependientes de la ciclina; Palbociclib; Inhibidores de aromatasa; Fulvestrant; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Supervivencia sin progresión.

KEYWORDS

Breast cancer; Cyclin-dependent kinase inhibitor proteins; Palbociclib; Aromatase inhibitors; Fulvestrant; Drug-related side effects and adverse reactions; Progression-free survival.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

las pacientes presentaron algún tipo de efecto adverso, principalmente hematológico. No se produjo ningún abandono por toxicidad, aunque los retrasos y los ajustes de dosis fueron frecuentes (61,7% y 42,7%, respectivamente). Solo la situación funcional al inicio del tratamiento influyó de manera significativa en la supervivencia libre de progresión (22 meses en ECOG 0 versus 12 meses en ECOG ≥ 1 ; $p = 0,021$).

Conclusiones: la extensión de la enfermedad, edad o *status* menopáusico no impiden el tratamiento con palbociclib, ya se administre con inhibidores de aromatasa o fulvestrant y en una u otra línea metastásica. La toxicidad del fármaco es manejable, y los resultados de vida real obtenidos son superponibles a los de los ensayos publicados hasta la actualidad.

Introducción

Durante años el tratamiento de los tumores de mama avanzados con expresión de receptores hormonales se centró en el bloqueo de la vía de señalización de los receptores de estrógenos¹. Recientemente se han desarrollado nuevas terapias endocrinas que han mejorado sus beneficios prolongando la supervivencia². Sin embargo, algunos casos presentan resistencia a estos fármacos, lo que ha obligado a buscar alternativas o medicamentos potenciadores de su actividad antihormonal. Las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) son una familia de quinasas serina-treonina que actúan en la regulación del ciclo celular. La interacción de la ciclina D con CDK4 y CDK6 facilita la hiperfosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb), lo cual lleva a la progresión desde la fase G1 (*checkpoint*) hacia la fase S del ciclo celular. Alteraciones en este circuito provocan la pérdida de regulación de estos puntos de control y desencadenan el desarrollo de neoplasias o mecanismos de resistencia. Un rasgo de los tumores luminales de mama es la activación del eje CDK4/CDK6/E2F. En parte, los tratamientos hormonales inhiben la actividad de CDK4 y CDK6, por lo que la reactivación de estas quinasas puede estar implicada en la resistencia endocrina^{3,4}.

Palbociclib es una pequeña molécula que actúa inhibiendo a CDK4 y CDK6⁵. En estudios preclínicos se objetivó su capacidad de impedir el crecimiento de las células de cáncer de mama que expresan receptores estrogénicos, potenciando la actividad de los antiestrógenos y revertiendo la resistencia endocrina³. Esto ha llevado al diseño de múltiples ensayos clínicos englobados en el programa PALOMA (Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer), donde se evalúa la combinación de palbociclib con diferentes terapias hormonales en el contexto del cáncer de mama metastásico, así como en momentos distintos de la enfermedad. Los más relevantes hasta el momento son el PALOMA-1 (fase II con letrozol \pm palbociclib en monoterapia en primera línea)⁶, PALOMA-2 (fase III diseñado para confirmar los resultados del estudio PALOMA-1)⁷ y PALOMA-3 (fase III con fulvestrant asociado o no a palbociclib en cáncer de mama avanzado, independientemente del *status* menopáusico y de la línea de tratamiento)^{8,9}. Con esta evidencia ha sido aprobado por la US Food and Drug Administration y la European Medicines Agency en primera línea asociado a inhibidor de aromatasa y en segunda línea asociado a fulvestrant, para tumores de mama localmente avanzados o metastásicos con receptores hormonales positivos y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo.

El palbociclib se metaboliza en el hígado y se elimina en forma de metabolitos a través de la orina y las heces. En cuanto a su perfil de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado notificadas en ensayos clínicos son neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, diarrea, alopecia y trombocitopenia. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 2\%$) son neutropenia, leucopenia, infecciones, anemia, aspartato aminotransferasa elevada, fatiga y alanina aminotransferasa elevada. En los ensayos se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa en el 38,4% de los pacientes y una interrupción permanente debido a alguna reacción adversa en el 5,2% de los casos tratados, independientemente de la combinación^{3,7,9}.

Otros dos inhibidores de CDK4/6 han sido aprobados para el tratamiento de tumores de mama luminal en primera o sucesivas líneas, asociados a hormonoterapia (HT): ribociclib y abemaciclib. Varios metaanálisis

confirman su beneficio, sin que se haya demostrado la superioridad de uno u otro^{10,12}. La combinación de terapia hormonal con inhibidores de CDK4/6 incrementa los efectos adversos frente a la monoterapia y la toxicidad grado 3-4 pasa del 20% al 70%. Los efectos secundarios de los tres son cualitativamente similares, pero existen diferencias en su frecuencia y naturaleza. La neutropenia puede darse con cualquiera, pero es limitante de dosis para palbociclib y ribociclib. La fatiga es más frecuente con palbociclib y abemaciclib y la toxicidad digestiva es más intensa con este último. La prolongación del intervalo QTc secundaria a ribociclib obliga a monitorización cardiaca, así como el ascenso de las enzimas de función hepática. Abemaciclib es el único aprobado en monoterapia tras tratamiento hormonal y previo a quimioterapia, y al atravesar la barrera hematoencefálica puede considerarse de elección cuando hay afectación en el sistema nervioso central¹³. Palbociclib debe tomarse con comidas y abemaciclib no tiene periodos de *on/off*, lo que puede generar preferencias por los pacientes. Los estudios de coste-efectividad, como el publicado por la Dra. Galve-Calvo del Hospital de Basurto, varían de unos países a otros, así como las políticas económicas de las comunidades autónomas, lo cual pone en evidencia las diferencias para el acceso a fármacos oncológicos dentro del territorio nacional e internacional¹⁴.

Conclusiones: Disease stage, age, and performance status do not limit the use of treatment with palbociclib, nor its combination with aromatase inhibitors or fulvestrant for first or subsequent-line treatment. Toxicity is easily managed. Real-world results are equivalent to those published to date.

Los objetivos de nuestro estudio son analizar la evolución clínica de las pacientes tratadas con HT y palbociclib en nuestro centro, la toxicidad presentada por la combinación y el manejo realizado en cada caso, así como relacionar la evolución clínica con los rasgos clínico-patológicos de las pacientes.

Métodos

Se recogieron de manera retrospectiva los datos de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que iniciaron tratamiento con HT y palbociclib en el Hospital Universitario de Cabueñes entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2019. El seguimiento clínico finalizó el 1 de septiembre de 2020. Para el estudio clínico se seleccionaron, entre los anteriores, aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios de selección:

- Historial clínico disponible.
- Tumor con expresión de receptores hormonales y no expresión de HER2.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no completaron al menos un ciclo de tratamiento y en los que no fue posible realizar un seguimiento clínico.

Se trata de un estudio observacional en el que no hay intervención por parte del investigador, que se limita a medir las siguientes variables clínico-patológicas: sexo, edad, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG), *status* menopáusico, número de líneas hormonales previas incluyendo la adyuvancia, quimioterapia previa (incluyendo la adyuvancia), tipo de HT recibida, sensibilidad previa a HT, HT administrada junto a palbociclib, extensión de la enfermedad, toxicidad, tiempo de tratamiento con palbociclib, seguimiento, estado actual de la enfermedad. Para la valoración de la evolución clínica se consideró la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo transcurrido desde el inicio de palbociclib hasta la progresión de la enfermedad según los *Response Evaluation criteria in Solid Tumors* (RECIST). El tipo y grado de toxicidad se evaluó según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 5.0). También se recogieron datos sobre modificaciones en

la pauta de administración de palbociclib (reducciones de dosis o retrasos entre ciclos), así como la suspensión del tratamiento por toxicidad.

Salvo contraindicación por criterios médicos, los pacientes iniciaron con una dosis de palbociclib de 125 mg/24 h, siguiendo un régimen de 21 días de tratamiento con 7 días de descanso, repitiéndose el ciclo cada 28 días. Desde las consultas de Oncología Médica y de Farmacia Oncohematológica se incidió en la importancia de tomar el tratamiento con alimentos y siempre a la misma hora; asimismo, se ofreció información oral y escrita sobre olvidos de dosis, posibles interacciones farmacológicas y manejo de reacciones adversas. De acuerdo con la ficha técnica, se realizaron ajustes de dosis individualizadas según la seguridad y la tolerabilidad. Se continuó el tratamiento con palbociclib hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las mujeres pre/perimenopáusicas iniciaron tratamiento con agonistas de hormona liberadora de la hormona luteinizante antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de palbociclib y fulvestrant, de acuerdo con la práctica clínica local.

Todos los resultados de las variables descriptivas y numéricas fueron tratados mediante la plataforma de software IBM SPSS statistics (paquete estadístico en su última versión 26.0). La evaluación de la supervivencia se hizo mediante las curvas de Kaplan-Meier, comparando las distribuciones de supervivencia mediante la prueba del logaritmo del rango *log-rank test*. El nivel de significación se fijó para una $p \leq 0,05$. Se utilizó la base de datos de la National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov>) haciendo la selección de artículos por medio de términos científicos relacionados con *cáncer de mama*, *hormonoterapia* e *inhibidores de ciclinas*. El estudio realizado está aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias y se ha producido una exención a la obligatoriedad de recogida de consentimiento informado por parte de los pacientes debido a que se trata de un estudio observacional con riesgo nulo para los sujetos, los datos son recogidos de manera retrospectiva y abarca un periodo largo de tiempo, resultando imposible recoger los consentimientos informados de todos los casos del estudio, ya que una parte de ellos han fallecido.

Resultados

El total de pacientes tratados fueron 73 y los datos clínico-patológicos de la muestra se desglosan detalladamente en la tabla 1. En general, se emplearon inhibidores de aromatasas en mujeres sin HT previa y fulvestrant en el resto o si había contraindicación a los anteriores. Prácticamente el doble de pacientes (64,4%) recibieron palbociclib asociado a inhibidor de aromatasas (45 letrozol y 2 exemestano), frente a la combinación con fulvestrant (35,6%). En 42 casos (57,5%) el tratamiento se administró en primera línea (19 de ellos *de novo* y 23 tras HT adyuvante), y en las 31 restantes (42,5%) se trató de una segunda o sucesivas líneas, incluyendo 10 pacientes (13,7%) para las que el tratamiento con palbociclib supuso al menos una tercera línea.

Un total de 70 pacientes (95,9%) presentaron algún tipo de toxicidad durante el tratamiento con palbociclib y HT, de los cuales en 52 casos (71,2%) fue grado 3-4. Los efectos más frecuentes fueron neutropenia (89%), leucopenia (74%), anemia (63%) y plaquetopenia (27,4%). En concreto, la neutropenia fue grado 3 en un 65,8% de los casos y grado 4 en un 2,7%, sin que haya sido necesario el empleo de factores estimulantes de colonias de granulocitos ni se haya documentado ninguna neutropenia febril. El resto de las toxicidades hematológicas fueron en su mayoría grado 1-2. Otros efectos frecuentes atribuibles a la combinación por no encontrarse causas externas que lo justificaran fueron astenia (13,7%), emesis (8,2%), diarrea (6,8%), *rash* (5,5%), mucositis (5,5%) y elevación de las enzimas hepáticas (4,1%). Existen más síntomas descritos durante el tratamiento y que se detallan en la tabla 2. En 31 pacientes (42,5%) se llevó a cabo reducción de dosis a 100 mg/día, de los cuales 16 (22%) redujeron hasta 75 mg/día durante 21 días. Sólo en una paciente la dosis de inicio fue de 75 mg a causa de sus características clínicas. Se produjo algún tipo de retraso al inicio de ciclo en 45 pacientes (61,7%) y sólo en 2 casos (2,7%) el intervalo entre ciclos fue persistentemente > 7 días. En ningún caso se interrumpió el tratamiento a causa de la toxicidad.

Con una mediana de seguimiento de 17 meses se han producido 21 fallecimientos (28,8%) y 40 pacientes (54,8%) han experimentado progresión de su enfermedad durante el tratamiento con palbociclib. En el momento del cierre del estudio, 52 mujeres (71,2%) seguían vivas y 33 de ellas (45,2%) en tratamiento activo de combinación. La SLP estimada

Tabla 1. Características clínico-patológicas de la muestra

| VARIABLE | N | (%) |
|---|----|-------|
| Sexo | | |
| Varón | 1 | 1,4% |
| Mujer | 72 | 98,6% |
| Edad | | |
| < 65 años | 38 | 52% |
| ≥ 65 años | 35 | 48% |
| Situación funcional | | |
| ECOG 0 | 34 | 46,6% |
| ECOG 1 | 36 | 49,3% |
| ECOG 2 | 3 | 4,1% |
| Status menopáusico | | |
| Premenopausia | 11 | 15,1% |
| Menopausia | 62 | 84,9% |
| Estadio al diagnóstico | | |
| I | 13 | 17,8% |
| II | 23 | 31,5% |
| III | 14 | 19,2% |
| IV | 23 | 31,5% |
| Quimioterapia previa | | |
| Adyuvancia/Neoadyuvancia | 38 | 52,1% |
| Metastásica | 11 | 15,1% |
| Nº de líneas de hormonoterapia previas | | |
| 0 | 19 | 26,0% |
| Adyuvancia | 23 | 31,5% |
| 1 metastásica | 21 | 28,8% |
| ≥ 2 metastásica | 10 | 13,7% |
| Hormonoterapia previa | | |
| Tamoxifeno | 41 | 56,2% |
| Inhibidores aromatasas | 38 | 52,1% |
| Fulvestrant | 10 | 13,7% |
| Progestágenos | 1 | 1,4% |
| Extensión enfermedad | | |
| Distancia | 68 | 93,1% |
| Locorregional | 1 | 1,4% |
| Distancia + Locorregional | 4 | 5,5% |
| Localización enfermedad | | |
| Visceral | 45 | 61,6% |
| Hepática | 18 | 24,7% |
| Pulmonar | 31 | 42,5% |
| Sistema nervioso central | 1 | 1,4% |
| No visceral | 28 | 38,4% |
| Sólo ósea | 16 | 22,0% |
| No sólo ósea | 12 | 16,4% |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

en el grupo que recibió palbociclib más HT como primera línea de tratamiento fue de 22 meses (intervalo de confianza [IC] del 95% de 17,7 a 26,3 meses), mientras que en el que lo hizo en líneas sucesivas resultó de 13 meses (IC 95% de 6,2 a 19,8 meses). De una manera estadísticamente significativa, las pacientes asintomáticas con ECOG 0 tuvieron una mayor

Tabla 2. Efectos adversos del tratamiento y grado de presentación

| TOXICIDAD | N | (%) |
|------------------------------------|---------------|--------------|
| Neutropenia | 65 | 89,0% |
| Grado 4 | 2 | 2,7% |
| Grado 3 | 48 | 65,8% |
| Grado 2 | 12 | 16,4% |
| Grado 1 | 3 | 4,1% |
| Leucopenia | 54 | 74,0% |
| Grado 4 | 1 | 1,4% |
| Grado 3 | 11 | 15,1% |
| Grado 2 | 31 | 42,5% |
| Grado 1 | 11 | 15,1% |
| Anemia | 46 | 63,0% |
| Grado 4 | 0 | 0,0% |
| Grado 3 | 2 | 2,7% |
| Grado 2 | 10 | 13,7% |
| Grado 1 | 34 | 46,6% |
| Plaquetopenia | 20 | 27,4% |
| Grado 4 | 3 | 4,1% |
| Grado 3 | 2 | 2,7% |
| Grado 2 | 1 | 1,4% |
| Grado 1 | 14 | 19,2% |
| Astenia | 10 | 13,7% |
| Grado 4 | 0 | 0,0% |
| Grado 3 | 2 | 2,7% |
| Grado 2 | 2 | 2,7% |
| Grado 1 | 6 | 8,2% |
| Infección tracto respiratorio alto | 8 | 10,0% |
| Grado 4 | 0 | 0,0% |
| Grado 3 | 2 | 2,7% |
| Grado 2 | 4 | 5,5% |
| Grado 1 | 2 | 2,7% |
| Emesis | 6 (G1) | 8,2% |
| Diarrea | 5 | 6,8% |
| Grado 2 | 1 | 1,4% |
| Grado 1 | 4 | 5,5% |
| Mucositis | 4 | 5,5% |
| Grado 2 | 3 | 4,1% |
| Grado 1 | 1 | 1,4% |
| Elevación enzimas hepáticas | 3 | 4,1% |
| Grado 2 | 2 | 2,7% |
| Grado 1 | 1 | 1,4% |
| Rash | 4 (G2) | 5,5% |
| Nasofaringitis | 3 | 4,1% |
| Grado 2 | 1 | 1,4% |
| Grado 1 | 2 | 2,7% |
| Estreñimiento | 2 (G2) | 2,7% |
| Xerosis | 2 (G1) | 2,7% |
| Fatiga | 1 (G1) | 1,4% |
| Alopecia | 1 (G2) | 1,4% |
| Cefalea | 1 (G1) | 1,4% |
| Disnea | 1 (G2) | 1,4% |
| Insomnio | 1 (G1) | 1,4% |
| Mareos | 1 (G1) | 1,4% |

Tabla 3. Correlación supervivencia y variables clínicas

| VARIABLE (N) | SLP meses (mediana; IC del 95%) | Log rank (chi cuadrado; significación) |
|----------------------------|---------------------------------------|--|
| Edad | | |
| < 65 años (38) | 15 (9,3-20,7) | 1,133 |
| ≥ 65 años (35) | 24 (11,8-36,2) | p = 0,287 |
| Situación funcional | | |
| ECOG 0 (34) | 22 (18,2-25,9) | 5,350 |
| ECOG ≥ 1 (39) | 12 (10,1-13,9) | p = 0,021 |
| Hormonoterapia asociada | | |
| Inhibidores aromatasa (47) | 21 (3,4-14,4) | 0,116 |
| Fulvestrant (26) | 19 (N/C) | p = 0,734 |
| Enfermedad visceral | | |
| Sí (45) | 21 (12,8-29,2) | 0,007 |
| No (28) | 15 (5,1-25,0) | p = 0,931 |
| Enfermedad sólo ósea | | |
| Sí (16) | 15 (N/C) | 0,31 |
| No (57) | 19 (11,5-26,5) | p = 0,861 |

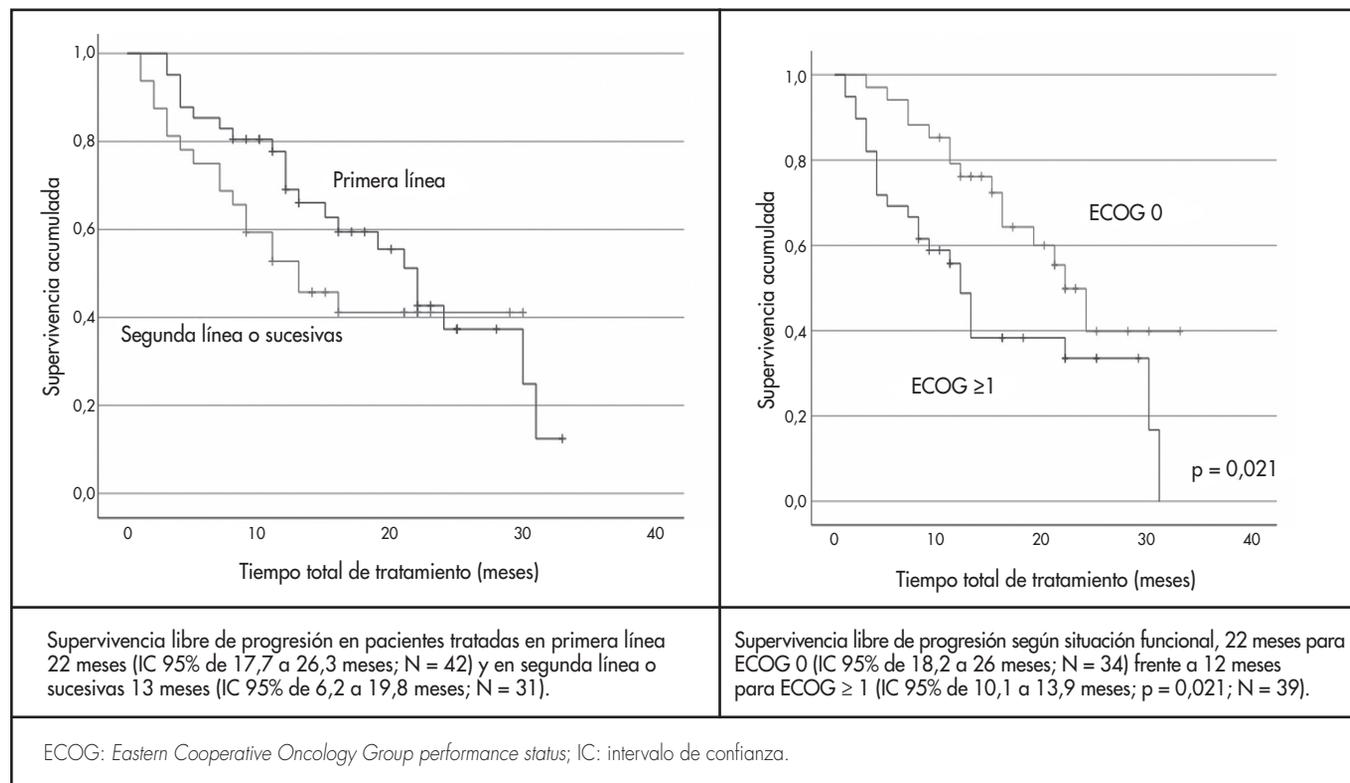
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IC: intervalo de confianza; N/C: no calculado; SLP: supervivencia libre de progresión.

SLP estimada de 22 meses (IC 95% de 18,2 a 26 meses), frente a las que presentaban ECOG ≥ 1, con 12 meses de SLP (IC 95% de 10,1 a 13,9 meses; p = 0,021) (Figura 1). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia según la edad, HT asociada o extensión de la enfermedad (Tabla 3).

Discusión

Nuestra muestra está formada por una población más heterogénea y agrupa tanto tratamientos de primera línea como líneas sucesivas en las que el palbociclib se asocia bien a inhibidores de aromatasa o a fulvestrant. La mediana de edad es ligeramente superior a la de la población del estudio PALOMA-2⁷ y PALOMA-3⁹, lo cual probablemente refleje mejor el perfil de pacientes que manejamos en nuestra práctica diaria, como sucede en el estudio FLATIRON¹⁵. El grupo de mujeres premenopáusicas está infrarrepresentado en nuestro estudio frente a otros estudios (PALOMA-3, MONALEESA-7, MONARCH-2)^{9,16,17}. A pesar de todo ello, se mantiene un excelente estado funcional con un 95,9% de casos con ECOG 0-1. En nuestro caso, un porcentaje alto de pacientes habían recibido quimioterapia para la enfermedad localizada, lo que refleja una mayor población de alto riesgo comparado con los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3, pero sin embargo el que lo hizo para la enfermedad metastásica fue relativamente menor. La proporción de pacientes tratadas con HT previa es similar a los estudios, igualmente representadas en el estudio PALOMA-3. Casi 2 de cada 3 casos presentaba enfermedad visceral al inicio de tratamiento y llama la atención el alto número de pacientes con afectación pulmonar, superior al de otros estudios donde incluso es más frecuente la afectación hepática (PALOMA-3). Estudios de vida real como FLATIRON, por el contrario, coinciden en estas cifras. No obstante, esto no parece haber influido en la situación funcional al inicio del tratamiento ni en el pronóstico a largo plazo (Tabla 1).

Resulta interesante la alta tasa de toxicidad hematológica presentada, fundamentalmente leucopenia y neutropenia, comparada con la comunicada en los estudios PALOMA-2 y PALOMA-3. Sin embargo, la neutropenia grado 4 es menor y no se ha producido ningún episodio de neutropenia febril. El resto de las toxicidades no hematológicas documentadas han presentado una incidencia menor que en los estudios pivotaes (Tabla 2). Sí queda patente que los retrasos en el tratamiento son frecuentes y similares al PALOMA-2⁷ y PALOMA-3⁹, así como los ajustes de dosis, siendo éstos incluso superiores a los de los estudios publicados. A pesar de todo, ello no parece repercutir en la efectividad del tratamiento.

Figura 1. Supervivencia libre de progresión según línea de tratamiento y situación funcional.

Las pacientes que reciben palbociclib en primera línea en nuestro estudio presentan una SLP de 22 meses, similar a la observada en el estudio PALOMA-2. De las 42 pacientes incluidas en este grupo, solamente 5 recibieron fulvestrant, por lo que es poco probable que este dato condicione de manera significativa los datos de supervivencia. En el estudio MONALEESA-3, que recoge este subgrupo de pacientes, la SLP fue de 20,5 meses¹⁸, y en el estudio FLIPPER del grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama de 31,8 meses¹⁹. Por otro lado, en aquellas mujeres que reciben palbociclib en segunda o sucesivas líneas la SLP resulta de 13 meses, siendo estos datos ligeramente superiores a los obtenidos en segunda línea en el estudio PALOMA-3⁹.

El tipo de tratamiento hormonal empleado con palbociclib no parece haber influido en los resultados de supervivencia, aunque dado que el tamaño muestral es reducido y que estamos ante un estudio observacional retrospectivo, no es posible obtener conclusiones sólidas acerca de la mejor terapia de combinación. Se confirma que la situación funcional al inicio del tratamiento, reflejada en el ECOG, sigue siendo un factor pronóstico de supervivencia, al presentar las pacientes asintomáticas mejores datos de SLP de manera significativa (22 meses ECOG 0 versus 12 meses ECOG ≥ 1). La presencia de enfermedad visceral al inicio del tratamiento no ha condicionado la supervivencia de nuestras pacientes, algo que ya había sido constatado previamente (PALOMA-2, PALOMA-3), al quedar en evidencia que la presencia de metástasis más allá de la afectación ósea o ganglionar no resta beneficio de añadir inhibidores de CDK4/6 a la HT²⁰.

Nuestro trabajo tiene importantes limitaciones, como es el número reducido de pacientes frente a otros estudios de vida real publicados^{15,20}. Asimismo, se trata de una muestra heterogénea en cuanto al momento de la enfermedad en el que se emplea palbociclib, por reunir mujeres con tratamiento *de novo*, primera línea y líneas sucesivas, lo cual condiciona los resultados de supervivencia. El sesgo de selección que implica haber incluido solamente a los pacientes con posibilidad de seguimiento puede condicionar los resultados, así como el hecho de que no se realizara un análisis multivariante de mortalidad ni ajustado por líneas de tratamiento. Aunque no podemos obtener conclusiones sólidas sobre efectividad, sí al menos nos permite establecer hipótesis en relación con la incorporación de

los inhibidores de CDK4/6 al tratamiento de la enfermedad metastásica en el cáncer luminal. El seguimiento de 17 meses permite obtener datos orientativos de supervivencia hasta progresión, y con un mayor seguimiento podremos obtener datos de supervivencia global. Se confirma que aspectos como la edad o la afectación visceral no limitan el empleo de inhibidores de ciclinas en pacientes con tumores de tipo luminal, y que el momento en el que se empleen parece tener más importancia que el tipo de HT con el que se combine. Además, con este estudio se pone de nuevo en evidencia que los efectos secundarios hematológicos son los más frecuentes, pero también que su manejo es fácil y no repercuten en la continuación del tratamiento.

Los resultados de nuestro trabajo, en la línea de otros proyectos colaborativos multicéntricos e internacionales en marcha como *The Ibrance Real World Insights* (IRIS), ponen en evidencia que palbociclib, asociado a HT para el cáncer de mama luminal avanzado, es un tratamiento efectivo y con un perfil de toxicidad aceptable, que puede administrarse en diferentes momentos de la enfermedad metastásica en un grupo heterogéneo de pacientes.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A todo el personal del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario de Cabueñes por su colaboración con el Servicio de Oncología Médica para facilitar la dispensación de palbociclib a las pacientes en tratamiento, incluso con asistencia en domicilio durante la pandemia por COVID-19, y por adaptarse a las pautas que cada situación individual ha requerido.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

No existen series publicadas en nuestro país hasta el momento que reúnan características como las de nuestro estudio. La mayoría de los trabajos publicados se realizan en situaciones ideales y bajo las condiciones óptimas. Los estudios basados en datos de vida real per-

miten generar evidencia postcomercialización acerca de la efectividad y seguridad de los fármacos. Este es el caso de palbociclib, que asociado a hormonoterapia para el cáncer de mama luminal avanzado parece un tratamiento efectivo y con un perfil de toxicidad aceptable, que puede administrarse en diferentes momentos de la enfermedad metastásica en un grupo heterogéneo de pacientes.

Bibliografía

- Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(2):135-55. DOI: 10.2174/1574884711308020006
- Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997-3005. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3
- Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res.* 2009;11(5):R77. DOI: 10.1186/bcr2419
- Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):333-45. DOI: 10.1530/ERC-10-0262
- Fry DVV, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(11):1427-38.
- Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527
- Messina C, Cattrini C, Buzzatti G, Cerbone L, Zanardi E, Messina M, et al. CDK4/6 inhibitors in advanced hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172(1):9-21. DOI: 10.1007/s10549-018-4901-0
- Gao JJ, Cheng J, Bloomquist E, Sanchez J, Wedam SB, Singh H, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):250-60. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30804-6
- Xie N, Qin T, Ren W, Yao H, Yu Y, Hong H. Efficacy and Safety of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020;12:4241-50. DOI: 10.2147/CMAR.S254365
- Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(20):5310-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR20-1764
- Galve-Calvo E, González-Haba E, Gostkorzewicz J, Martínez I, Pérez-Mitru A. Cost-effectiveness analysis of ribociclib versus palbociclib in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;10:773-90. DOI: 10.2147/CEOR.S178934
- DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Overall survival for first-line palbociclib plus letrozole vs letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer patients in US real-world clinical practice [abstract]. In: Proceedings of the 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019 Dec 10-14; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2020; 80 (4 Suppl): Abstract nr P1-19-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-P1-19-02
- 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):904-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivat 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):2875-84. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis 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):2465-72. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9909
- Albanell J, Martínez MTM, Ramos M, O'Connor M, Merino de la Cruz L, Santaballa Bertran A, et al. GEICAM/2014-12 (FLIPPER) study: First analysis from a randomized phase II trial of fulvestrant (F)/palbociclib (P) versus (vs) F/placebo (PL) as first-line therapy in postmenopausal women with HR (hormone receptor)+/HER2- endocrine sensitive advanced breast cancer (ABC) [mini-oral]. In: Proceedings of the 2020 European Society of Medical Oncology Virtual Congress; 2020 Sep 19-21. Annals of Oncology. 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215. DOI: 10.1016/jannonc.2020.08.2247
- Varella L, Eziokwu AS, Jia X, Kruse M, Moore HCF, Budd GT, et al. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176(2):429-34. DOI: 10.1007/s10549-019-05176-1