



EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA METASTÁSICO



TRABAJO FIN DE GRADO

ALEJANDRA ÁLVAREZ MANZANO

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL **TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER** **DE MAMA METASTÁSICO**

Trabajo fin de grado. Experimental

Grado en Farmacia

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Alumno: Alejandra Álvarez Manzano

Tutor: María del Mar Orta Cuevas, Laila Abdel-Kader Martín

Área de Prácticas tuteladas-Hospital Virgen del Rocío

Sevilla, julio 2022.

Fotografía de portada tomada de (Redacción Médica, 2021)

RESUMEN

Introducción. El pronóstico de los pacientes con cáncer de mama metastásico es grave, siendo la supervivencia de 2 a 4 años debido a la ausencia de eficacia total de la terapia endocrina. Actualmente se emplea la combinación de la terapia hormonal con inhibidores de quinasa dependiente de ciclina 4 y 6.

Objetivo. Evaluar la efectividad y la seguridad del uso de palbociclib en combinación con un inhibidor de la aromataso o fulvestrant en primera línea en condiciones de práctica clínica.

Material y métodos. Estudio observacional retrospectivo de pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo, tratados con palbociclib en primera línea entre junio de 2016 y abril de 2022. El procesamiento de los datos se realizó con el software SPSS, para el análisis de las variables se emplearon la estadística descriptiva y las pruebas de Kaplan-Meier y de Log-Rank.

Resultados y discusión. Se estudiaron 88 pacientes, siendo la mediana de edad 61 años, el 93,9% (n=77) eran menopáusicas. El 35,3% (n=30) tenían estado funcional 0 y el 58,8% (n=50) 1. La combinación se produjo con letrozol (51,1%, n=45) y con fulvestrant (48,9%, n=43). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 30 meses (26,7 en Paloma-2 y 36,7 en Renata) y la mediana de supervivencia global fue de 51 meses (dato no obtenido anteriormente). En cuanto a la seguridad, el 90,9% de ellas sufrieron neutropenia (81,8% en Paloma-2), siendo de grado 3-4 el 67% (66,4% en Paloma-2). Otros efectos adversos fueron astenia, artralgia, diarrea, náuseas.

Conclusión. La efectividad y seguridad de palbociclib en condiciones de práctica clínica refuerzan los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama metastásico, inhibidores de ciclinas, palbociclib, efectividad, seguridad.

ABREVIATURAS

- **AKT:** proteína cinasa B
- **CDK:** quinasas dependientes de ciclinas
- **CMM:** cáncer de mama metastásico
- **EA:** eventos adversos
- **ECOG:** Grupo Oncológico Cooperativo del Este
- **EE:** enfermedad estable
- **EMA:** Agencia Europea del Medicamento
- **ESMO:** Sociedad Europea de Oncología Médica
- **HER2:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- **IA:** inhibidores de la aromatasa
- **IC:** intervalo de confianza
- **IMC:** índice de masa corporal
- **mTOR:** diana de rapamicina en células de mamífero
- **PIK3:** fosfoinositol 3-cinasa
- **PS:** estado funcional
- **RC:** respuesta completa
- **RE:** receptor de estrógenos
- **RH:** receptor de hormonas
- **RO:** tasa de respuesta objetiva
- **RP:** receptor de progestágenos
- **RP:** respuesta parcial
- **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica
- **SG:** supervivencia global
- **SLP:** supervivencia libre de progresión
- **SNC:** sistema nervioso central
- **TE:** terapia endocrina
- **TRS:** tracto respiratorio superior
- **TU:** tracto urinario

LISTADO DE FIGURAS Y GRÁFICAS

Figura 1. Anatomía de las mamas.....	5
Figura 2. Porcentaje de la frecuencia de diagnóstico del cáncer de mama (A) y de muertes (B) a nivel mundial en 2020. Figura adaptada de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).....	7
Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de CMM RH+/HER2-. Figura de la guía de práctica clínica de la ESMO.....	11
Gráfica 1. Estado funcional según la escala ECOG al inicio del tratamiento con palbociclib.....	17
Gráfica 2. Tasa de respuesta objetiva en las pacientes tratadas con palbociclib en primera línea.....	18
Gráfica 3. Mediana de la supervivencia libre de progresión.....	19
Gráfica 4. Mediana de la supervivencia global.....	20
Gráfica 5. Análisis de subgrupos de la supervivencia global según los diferentes estados funcionales.....	22
Gráfica 6. Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión según la neutropenia basal al inicio del tratamiento.....	23
Gráfica 7. Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión según el tipo de diagnóstico.....	24
Gráfica 8. Grados de aparición neutropenia como efecto adverso.....	25
Tabla 1. Análisis de subgrupos para la SLP y SG.....	20
Tabla 2. Efectos adversos hematológicos.....	25
Tabla 3. Efectos adversos no hematológicos.....	26

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA	5
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	6
1.3. TIPOS DE CÁNCER DE MAMA.....	7
1.4. ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA.....	9
1.5. LÍNEAS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER METASTÁSICO RH+ y HER2-	10
1.6. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON PALBOCICLIB	12
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
3.1. ÁMBITO, DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	13
3.2. MUESTRA DE ESTUDIO.....	14
3.2.1. Criterios de inclusión	14
3.2.2. Criterios de exclusión	14
3.3. RECOGIDA DE DATOS.....	14
3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	14
3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	15
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DEL PACIENTE	16
4.2. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO	17
4.3. EFECTIVIDAD DE PALBOCICLIB EN COMBINACIÓN	19
4.4. EVENTOS ADVERSOS	25
5. CONCLUSIONES	28
6. BIBLIOGRAFÍA	29

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es una enfermedad en la cual hay una proliferación de las células de la mama sin control (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2021). Estas células se acumulan y forman una masa o conglomerado que se llama tumor.

Las células normales de la mama pueden volverse cancerosas por una mutación o un cambio en el ADN. Estas mutaciones se pueden heredar o producirse por ciertos factores de riesgo como el estilo de vida (American Cancer Society, 2019)

El cáncer puede empezar en diferentes zonas de la mama (figura 1). Puede darse en los lobulillos, que son las glándulas que producen la leche, en los conductos, que es por donde pasa la leche hasta el pezón, o en el tejido conectivo (fibroso y adiposo) que rodea toda la mama. Pero en la mayoría de los casos se da en los conductos o en los lobulillos.

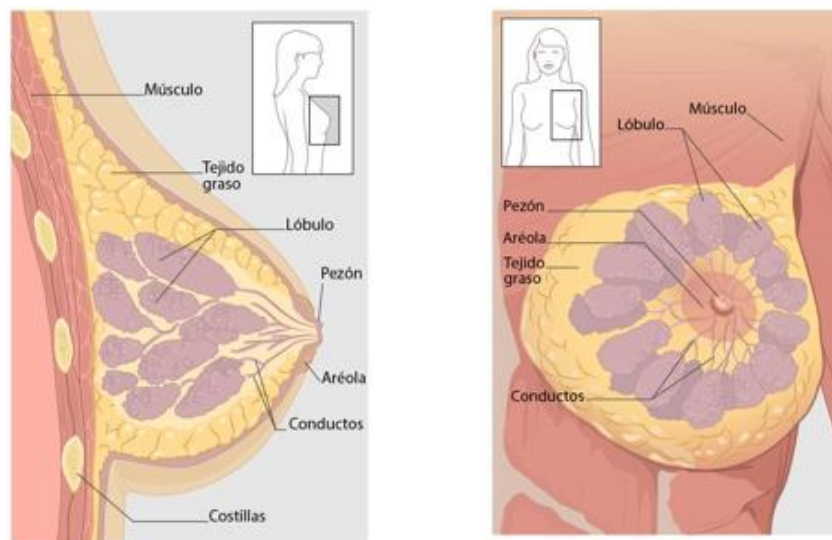


Figura 1. Anatomía de las mamas (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2021).

El tumor puede crecer e invadir otras estructuras produciendo metástasis. Este crecimiento se puede producir de tres formas (Asociación Española Contra el Cáncer, 2021):

- **Crecimiento local:** se produce una invasión directa penetrando en estructuras contiguas como la piel o la pared torácica (músculos y huesos).
- **Diseminación linfática:** se produce una invasión de la red de vasos linfáticos de la mama por parte de las células tumorales y mediante el drenaje linfático llegan a los ganglios. Los más afectados son los ganglios axilares, seguidos de los de la zona central del tórax y los supraclaviculares.
- **Diseminación hematológica:** las células invaden los vasos sanguíneos y pasan principalmente hacia los huesos, pulmones, hígado y piel.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en el 2020 fueron diagnosticados 34.088 nuevos casos de cáncer de mama en España, siendo el tipo de cáncer más incidente en mujeres por delante del cáncer de pulmón, colon, útero y ovario. La tasa de incidencia está en torno a 132 casos por cada 100.000 habitantes. Mientras que la probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer en mujeres es 1 de cada 8, en hombres solo se da en 1 de cada 100 (GEICAM - Investigación en Cáncer de Mama, 2020).

En cuanto a la mortalidad, en mujeres el cáncer de mama es la primera causa de muerte (World Health Organization, 2021), con un porcentaje del 5,8% de todos los fallecimientos. La tasa de mortalidad corresponde a 22,7 por cada 100.000 habitantes (GEICAM - Investigación en Cáncer de Mama, 2020). Pero en los últimos años, gracias a la investigación, los cribados y los nuevos tratamientos la tasa de supervivencia ha sufrido un elevado aumento (Asociación Española Contra el Cáncer, 2021.; Martín et al., 2015).

Aun así, diferentes estudios explican que el 30% de los diagnósticos en estadios precoces de la enfermedad sufrirán una recaída con metástasis a distancia, produciéndose un descenso de la supervivencia. La mediana de supervivencia global después de este suceso es de 2,3 años mientras que para las mujeres diagnosticadas con metástasis desde el inicio es de 2,8 años (GEICAM - Investigación en Cáncer de Mama, 2020).

A nivel mundial, se calcula que el cáncer de mama fue identificado en 2 millones de personas en el año 2020 (World Health Organization, 2022).

En la *figura 2* se recoge la frecuencia con la que se diagnostican los diferentes tipos de tumores (*figura 2A*) y el número de fallecimientos (*figura 2B*) que se producen a lo largo del 2020 a nivel mundial. Siendo el de mama el más frecuente, por delante del cáncer de pulmón, colon y recto, próstata y estómago. Mientras que en número de muertes ocupa el quinto lugar.

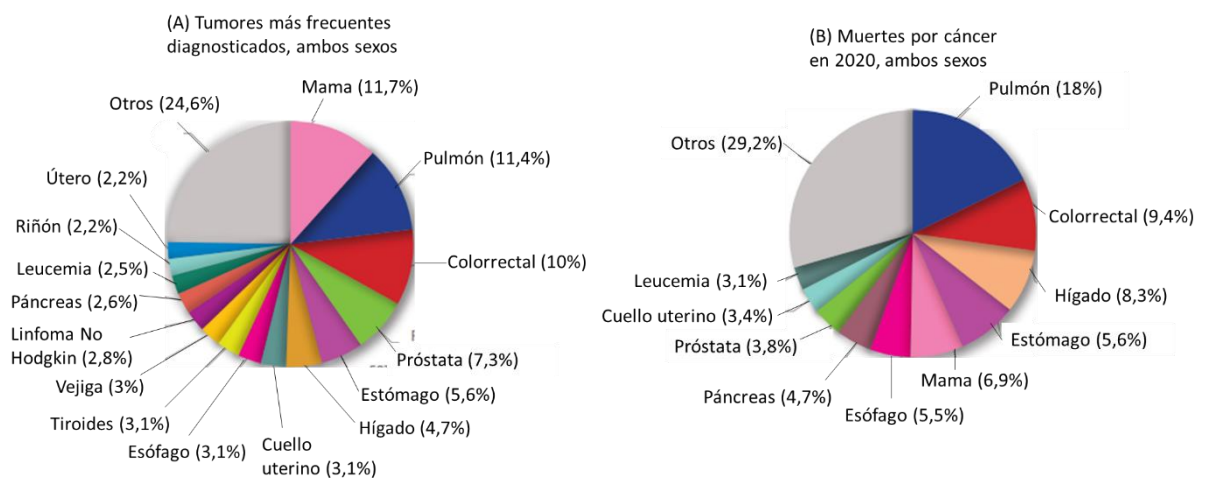


Figura 2. Porcentaje de la frecuencia de diagnóstico del cáncer de mama (A) y de muertes (B) a nivel mundial en 2020. Figura adaptada de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (Sociedad Española de Oncología Médica, 2021).

1.3. TIPOS DE CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es un tumor que se origina en las glándulas, por ello se le conoce como adenocarcinoma y se puede clasificar de distintas formas según sus características (Asociación Española Contra el Cáncer, 2021):

En función de la presencia o no de invasión puede presentarse de dos formas:

- **Carcinoma in situ:** ocurre cuando el aumento celular maligno se da en el interior del conducto mamario, sin cruzar la pared de este.
- **Carcinoma infiltrante:** se da cuando el crecimiento de las células malignas si traspasan el límite natural del lobulillo o del conducto produciéndose una invasión del tejido próximo.

En cuanto a la histología, dependiendo de la morfología que se observe al microscopio, se clasifican los tumores a partir del tipo de célula de la que procede la enfermedad, siendo los más frecuentes:

- **Carcinoma ductal infiltrante:** las células cancerosas se originan en los conductos galactóforos, salen de ellos y se multiplican en diversos tejidos de la mama. Si las células se diseminan forman metástasis.
- **Carcinoma lobulillar infiltrante:** las células cancerígenas se forman en los lobulillos y después se diseminan a los tejidos mamarios circundantes.

También se puede clasificar según el grado histológico o clasificación histológica de Nottingham, que consiste en la relación de similitud que tienen las células cancerosas respecto a las normales, indicando la rapidez con la que puede desarrollarse el cáncer. En este método se evalúa el grado de pleomorfismo nuclear, el porcentaje de creación de túbulos y el recuento mitótico (Asociación Española Contra el Cáncer, 2021; Elston y Ellis, 1991):

- **Grado 1 o bien diferenciado:** aparecen células similares a las normales y la progresión de la enfermedad es lenta.
- **Grado 2 o moderadamente diferenciado:** las células guardan cierta analogía con las de origen, pero tienen un crecimiento más veloz que en el grado 1.
- **Grado 3 o pobremente diferenciado:** el parecido es escaso al tejido originario y crecen rápidamente, tienen mayor riesgo de diseminación.

Por último, el cáncer se puede clasificar según los perfiles de expresión génica (Alcaide et al., 2021). A partir de ella, se procede a la elección del tipo de tratamiento, es decir, es la clasificación clave para la decisión terapéutica. Tomando como base el análisis de los genes que conforman el tumor se obtienen los resultados, pero es complejo y costoso, por ello, se utiliza la inmunohistoquímica. Esta prueba de laboratorio proporciona información acerca de la presencia de ciertos marcadores en la biopsia como son los receptores hormonales (Asociación Española Contra el Cáncer, 2021).

En función de la existencia o no de receptores hormonales (receptor de progesterona y de estrógeno), de la proteína HER2 y del índice de proliferación (Ki67), se pueden encontrar los siguientes tipos de cáncer (Alcaide et al., 2021; Martín et al., 2015):

- **Tumor hormonodependiente o luminal:** conforma el 65% de los casos de cáncer de mama, en este caso son receptor hormonal positivo con receptor HER2 negativo. Dentro de ellos tenemos dos subtipos:
 - **Luminal A:** este subtipo tiene una alta expresión de los receptores de estrógenos y progesterona, pero un bajo índice de proliferación. Son los que tienen un pronóstico mejor, un índice de supervivencia mayor y menor probabilidad de recaídas. Como tienen alta expresión de receptores hormonales se benefician de las terapias que van dirigidas a ellos.
 - **Luminal B:** en este subtipo se puede producir la pérdida parcial o completa de la expresión del receptor de progesterona constituyendo un factor de riesgo. A veces pueden tener aumentada la proteína HER2, por lo que, a parte de los tratamientos hormonales también se pueden utilizar terapias anti-HER2.
- **Tumor con amplificación del oncogén HER2:** existen un 18-20% de tumores donde hay una sobreexpresión del receptor HER2. En este tipo de tumores, los receptores hormonales son negativos. Se utilizan terapias anti-HER2, las cuales cada vez tienen mejor pronóstico.
- **Tumor triple negativo:** los casos restantes tienen tanto los receptores hormonales como HER2 negativos. Este tipo de tumor es el que tiene peor pronóstico con elevada tasa de recidiva metastásica.

1.4. ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA

El estadio de una enfermedad se determina mediante una serie de exámenes para ver en que etapa se encuentra, es decir, cual es la extensión que tiene el cáncer, el tamaño y si se ha producido diseminación a ganglios linfáticos. Todo ello para poder elegir la opción de tratamiento más adecuada entre todas las posibles (American Cancer Society, 2022).

La herramienta de clasificación más empleada es el sistema TNM, el cuál determina el estadio del cáncer teniendo en cuenta las siguientes variables (American Society of Clinical Oncology, 2020):

- **Tumor (T):** indica cómo de grande es el tumor primario y dónde se localiza.
- **Ganglio (Node, N):** indica si se ha producido diseminación a los ganglios linfáticos y si es así, el tamaño, el número y a cuáles de ellos.
- **Metástasis (M):** indica si se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Se distinguen 5 estadios de cáncer de mama, se clasifican del 0 al IV, en orden creciente según la invasión que producen. El estadio 0 corresponde al carcinoma ductal in situ no invasivo, a partir del I ya se considera invasivo. El estadio 3 engloba el cáncer localmente avanzado. El estadio IV corresponde al cáncer metastásico, donde el tumor tiene cualquier tamaño y se ha extendido a otros órganos como huesos, pulmones, cerebro.

El diagnóstico del cáncer de mama metastásico se puede dar en la primera valoración o puede aparecer después de un diagnóstico en estadio temprano.

Dependiendo del estadio, la enfermedad tiene un pronóstico diferente, la supervivencia en 5 años para el estadio I es del 95%, mientras que para el estadio IV es del 25%.

1.5. LÍNEAS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER METASTÁSICO RH+ y HER2-

En los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) el pronóstico es grave, su supervivencia es baja, de 2 a 4 años y debido a la ausencia de eficacia total de la terapia hormonal, se han buscado nuevas líneas para tratarlos (Barzaman et al., 2020).

Anteriormente, la terapia endocrina con un único agente era la primera elección para este tipo de cáncer. Este agente podía ser un inhibidor de la aromatasa (IA) como letrozol o un degradador selectivo del receptor de estrógeno como fulvestrant. Pero en la actualidad, se produce la combinación de la terapia endocrina con un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4 y 6 (CDK 4/6) que puede ser palbociclib, ribociclib o abemaciclib (Matutino et al., 2018).

Según la guía clínica SEOM (Chacón López-Muñiz et al., 2019), la combinación de la terapia endocrina se da con agentes dirigidos a aquellas vías que están implicadas en la

resistencia hormonal, como everolimus, que es un inhibidor de mTOR (vía PIK3, AKT, mTOR) o con inhibidores de CDK4/6 en la vía del ciclo celular.

El orden óptimo de la terapia endocrina es incierto, pero las opciones disponibles son IA, fulvestrant, tamoxifeno, IA/fulvestrant más inhibidor de ciclinas y terapia endocrina más everolimus.

Según la guía de práctica clínica de la ESMO (Gennari et al., 2021), en el siguiente esquema (figura 3) se muestra el algoritmo propuesto para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con RH positivo y HER2 negativo.

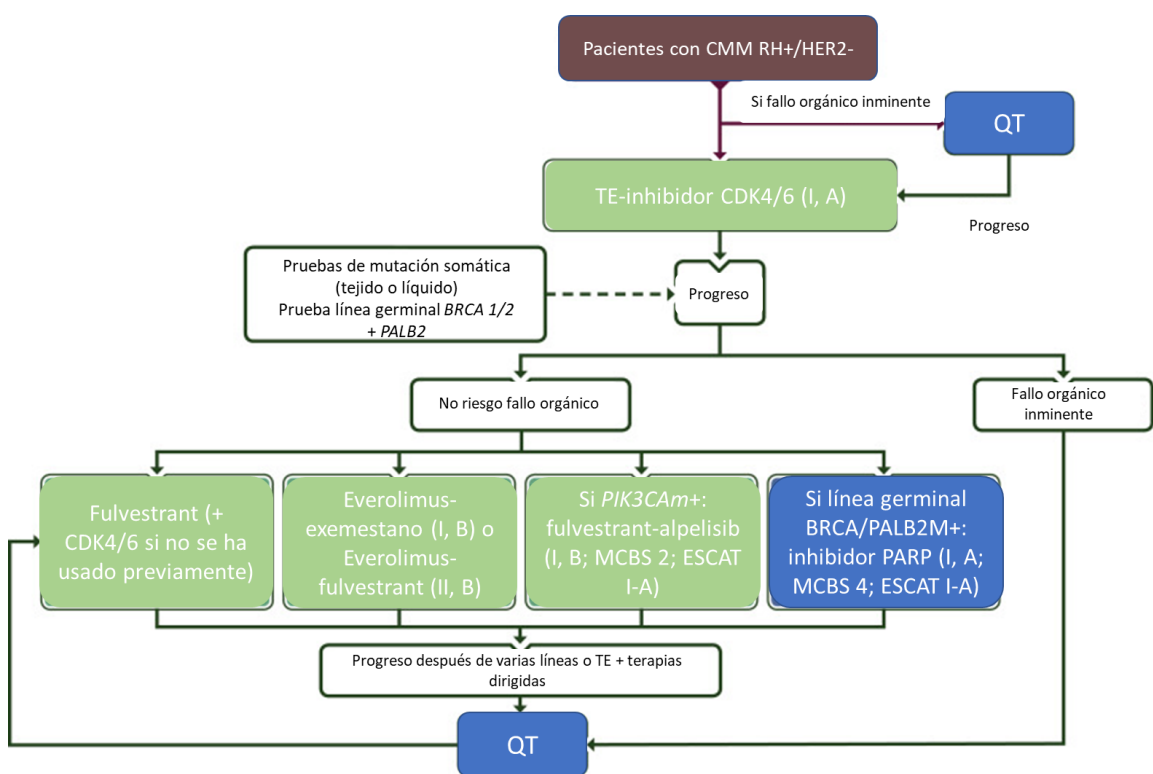


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de CMM RH+/HER2-. Figura adaptada de la guía de práctica clínica de la ESMO (Gennari et al., 2021).

Como el bloqueo de los estrógenos es el pilar del tratamiento y según el estado de la menopausia varían los niveles de hormonas, es importante definir en qué situación se encuentra cada paciente. Para mujeres postmenopáusicas, como primera línea la opción preferida es la combinación de terapia endocrina junto con un inhibidor de CDK4/6.

En cuanto a mujeres premenopáusicas como los datos son escasos, lo que se hace es inducir la menopausia mediante supresión o ablación de la función ovárica para poder seguir las recomendaciones en esta situación.

Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib son los tres fármacos inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6, que mediante su mecanismo de acción disminuyen la proliferación celular bloqueando el paso de la célula de la fase G1 a la S del ciclo celular (Bot plus web, 2022; Finn et al., 2016).

Como CDK4 y CDK6 provocan la hiperfosforilación de la proteína del retinoblastoma haciendo que las células progresen a la siguiente fase, con el uso de los inhibidores esta acción estaría impedida (Li et al., 2020).

Según la EMA (Agencia Europea del Medicamento, 2021), palbociclib está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con RH positivo y HER2 negativo en combinación con un IA o combinado con fulvestrant en aquellas mujeres que previamente hayan recibido tratamiento hormonal.

1.6. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON PALBOCICLIB

Para evaluar la eficacia, se estudia la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (RO). SLP mide el porcentaje de pacientes en los que después de un cierto periodo de tiempo la enfermedad no progresa. SG mide la proporción de pacientes que no han fallecido después de un periodo de tiempo que comienza con el inicio del tratamiento. Y RO muestra la cantidad de pacientes en los que se ha producido una reducción o una desaparición del tumor después de iniciar el tratamiento (Fundación Instituto Roche, 2022).

En múltiples ensayos clínicos, la combinación de un inhibidor de ciclinas como palbociclib, junto con terapia endocrina, ha concluido en un aumento de la supervivencia libre de progresión significativamente más extensa que la obtenida con la terapia endocrina sola (Im et al., 2019; Sledge GW Jr et al., 2020). En los ensayos pivotaes Paloma-1 y Paloma-2 no se ha obtenido la supervivencia global porque no se ha alcanzado la mediana del estudio.

En cuanto a seguridad, el uso de inhibidores de CDK4/6 en combinación con terapia endocrina se asocia a un aumento significativo de los eventos adversos (EA) de grado 3 o 4 en comparación con TE sola, incluyendo neutropenia, leucopenia y diarrea (Li et al., 2020). Se ha visto que en el tratamiento con palbociclib, otros efectos adversos frecuentes son náuseas, artralgia, fatiga y alopecia (Instituto Nacional del Cáncer, 2021).

Teniendo en cuenta los resultados óptimos de eficacia y seguridad obtenidos en condiciones ideales en los ensayos clínicos realizados previamente, se hace necesario el análisis de estos en condiciones reales de práctica clínica.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio de cohortes retrospectivo es evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento del cáncer de mama metastásico con el inhibidor de ciclinas palbociclib en condiciones reales de práctica clínica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. **ÁMBITO, DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO**

Este estudio es un estudio observacional ya que los datos se recogen sin la intervención del farmacéutico en el proceso. Además, es un estudio analítico de cohortes retrospectivo, donde se va a observar la efectividad, los efectos secundarios y la supervivencia a largo plazo de los distintos pacientes tratados con el inhibidor de ciclinas palbociclib.

Los datos se recogieron en el periodo comprendido entre el 9 de febrero y el 28 de abril de 2022, de los registros médicos originales desde el inicio de la enfermedad hasta la última visita o muerte de todos los pacientes que fueron tratados con palbociclib desde 2016 hasta 2022 en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, situado en Av. Manuel Siurot s/n, Sevilla.

3.2. MUESTRA DE ESTUDIO

Se estudiaron un total de 144 pacientes, pero solo 88 fueron las que recibieron palbociclib en primera línea. Todas eran mujeres, de edades comprendidas entre los 38 y los 90 años. Las cuales habían sido diagnosticadas de cáncer de mama metastásico con RH positivo y HER2 negativo y fueron tratadas de su enfermedad metastásica con un inhibidor de ciclinas como palbociclib en combinación con terapia endocrina.

3.2.1. Criterios de inclusión

En el estudio se incluyeron todas las mujeres pre/postmenopáusicas con enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos y HER2 negativo tratadas con palbociclib en primera línea.

3.2.2. Criterios de exclusión

No se incluyeron en el estudio hombres con cáncer de mama metastásico, ni mujeres con RH negativo, tampoco aquellas que tuviesen HER2 positivo, aunque hubiesen sido tratadas con palbociclib.

3.3. RECOGIDA DE DATOS

Para la recogida de información se utilizó el programa SPSS, que permitió realizar una base de datos con todas las variables y posteriormente, obtener los resultados estadísticos del estudio.

Los datos de los pacientes fueron obtenidos del historial clínico gracias a la aplicación Diraya®, donde se encuentra el sistema de información Estación Clínica y Farmis-Oncólogos, y también gracias a la aplicación Athos®.

3.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables:

- Variables demográficas como la edad y el lugar de residencia.

- Variables clínicas como el peso, el índice de masa corporal (IMC) y el estado menopáusico. Si habían estado embarazadas y si habían proporcionado lactancia, los antecedentes familiares, las enfermedades concomitantes, el estado funcional (PS) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) y los valores de neutrófilos basales al inicio del tratamiento con palbociclib. También se recogieron las características del tipo de cáncer, el estadio y la clasificación según TNM.
- Variables relacionadas con el tratamiento, si era para enfermedad localizada o metastásica, si la terapia era adyuvante o neoadyuvante, las líneas de tratamiento previas a recibir palbociclib y el fármaco con el que se combinó.
- En relación con la metástasis se recogió si la enfermedad era metastásica 'de novo' o si inicialmente fue localizada y después se produjo la metástasis. También el lugar donde se había diseminado (hueso, pulmón, hígado, SNC) y el tratamiento para ello.
- Respecto a la efectividad, para valorar el beneficio del tratamiento se utilizó la tasa de respuesta objetiva, que según los criterios RECIST, podía ser respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) o progreso (P). Para valorar los resultados se calculó la SLP desde la fecha de inicio del tratamiento con palbociclib hasta la fecha de la progresión, de la muerte o el último seguimiento. También se estudió la SG después de la progresión con palbociclib. Ambas supervivencias se estudiaron con un intervalo de confianza del 95%.
- Por último, en cuanto a la seguridad se recogieron los efectos secundarios más frecuentes y su grado. Las dosis de inicio del fármaco, el número de reducciones de dosis por toxicidad y si se suspendía el tratamiento, si era por toxicidad o por progresión de la enfermedad.

3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Se utilizó el software SPSS para el análisis estadístico. Todas las características demográficas, clínicas y los diferentes efectos adversos estudiados se analizaron mediante estadísticas descriptivas (porcentajes, recuentos y mediana).

Para la resolución de la SLP y de la SG se utilizó la prueba de Kaplan-Meier y para comparar entre subgrupos la prueba de Log-Rank.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DEL PACIENTE**

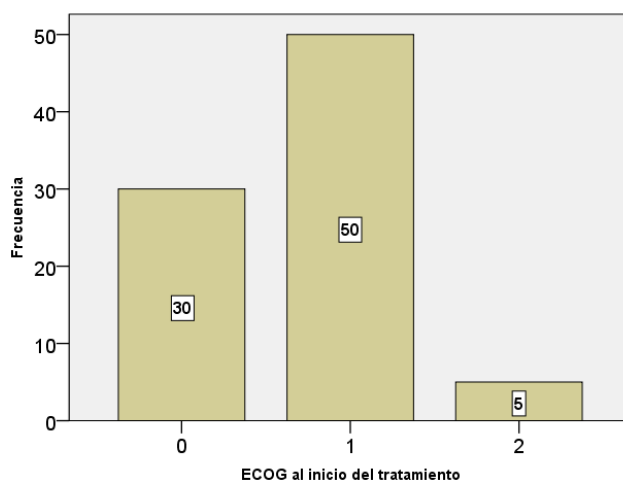
En este estudio fueron observadas 88 pacientes, todas mujeres, tratadas con palbociclib en primera línea, 45 (51,1%) de ellas recibieron la combinación junto con letrozol y las restantes con fulvestrant (n=43, 48,9%). En otros estudios como Renata, la proporción fue 62% frente a 36% respectivamente (Petracci et al., 2020).

La mediana de edad al inicio del tratamiento con palbociclib fue de 61 años, siendo el intervalo de 38 y a 90 años. En el ensayo clínico, Paloma-2 (Finn et al., 2016), la mediana de edad fue similar (62 años) y en el estudio Renata (Petracci et al., 2020) fue inferior (57 años). El 65,9% (n=58) de las pacientes tenían menos o igual a 65 años, mientras que el 34,1% (n=30) tenían más de 65. En cuanto al peso, la mediana fue de 65 kilogramos, de todas las pacientes sólo 19 (21,6%) presentaron obesidad.

La mediana de edad de la menarquia fue de 13,5 años. El 93,9% (n=77) de las pacientes fueron tratadas después de la menopausia, siendo el número de pacientes premenopáusicas inferior al estudiado en Paloma-3 (21%) y Renata (20%) (Cristofanilli et al., 2016; Petracci et al., 2020).

El 77,3% (n=68) de ellas habían estado embarazadas y el 73,9% (n=65) tenían antecedentes familiares de cáncer. En cuanto a las enfermedades concomitantes, el 19,3% (n=17) de las pacientes tenían solo hipertensión arterial mientras que el 45,5% (n=40) de ellas no tenían ninguna enfermedad. Todas las pacientes tenían los receptores de hormonas positivos, salvo el 9,1% (n=8), que tenían el RP negativo.

El estado funcional según la escala ECOG al inicio del tratamiento ([gráfica 1](#)) fue 0 en un 35,3% (n=30) y 1 en un 58,8% (n=50), solo 5 mujeres (5,9%) superaban el nivel 1, porcentaje menor a las pacientes estudiadas en Renata (Petracci et al., 2020), siendo un 16% aquellas que tenían ECOG 2-3.



Gráfica 1. Estado funcional según la escala ECOG al inicio del tratamiento con palbociclib.

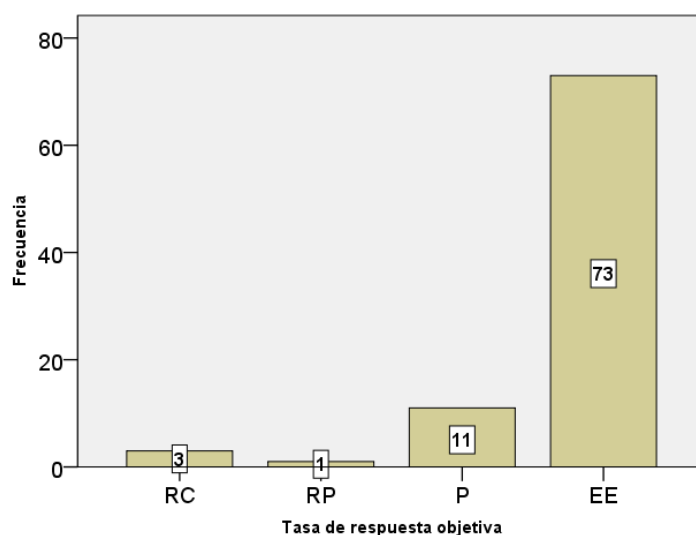
En el análisis de los neutrófilos basales, se obtuvo una mediana de $3,82 \times 10^9/L$, siendo el máximo 11,47 y el mínimo 1,40. En otro estudio donde se observó la correlación entre la combinación de palbociclib con la neutropenia (Sun et al., 2021), se obtuvieron resultados similares, siendo el valor de neutrófilos basales $4,01 \times 10^9/L$.

En un 33,7% (n=29) de las pacientes se había producido recidiva de la enfermedad, pudiendo aparecer de nuevo el tumor o pasando a ser metastásico. El diagnóstico inicial del cáncer de mama fue metastásico en el 32,6% (n=28) de las pacientes. El hueso era la localización donde más veces se producía la metástasis, 35,6% (n=31), seguido de pulmón, 14,6% (n=13) e hígado, 5,6% (n=5). De todas las pacientes solo un 9,2% (n=8) tenían metástasis en tres o más zonas. La enfermedad metastásica solo ósea en Renata (Petracci et al., 2020), Paloma-2 (Finn et al., 2016) y Paloma-3 (Cristofanilli et al., 2016) se dio en un 27%, 38% y 25% respectivamente, por lo que son valores similares en los cuatro estudios.

4.2. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

La duración del seguimiento fue de 69 meses. En el momento de corte de los datos para el análisis, habían ocurrido 45 eventos de progresión de la enfermedad (51,1%) las cuales finalizaron el tratamiento por ello, mientras que 32 pacientes seguían tratándose con palbociclib.

En cuanto a la tasa de respuesta objetiva (gráfica 2), el 83% (n=73) de las pacientes tuvieron enfermedad estable, mientras que en 11 pacientes (12,5%) la enfermedad progresó en menos de seis meses de tratamiento. Solo en una paciente (1,1%) la recuperación fue parcial y en un 3,4% (n=3) fue completa, es decir, la RO fue de 4,5%.



Gráfica 2. Tasa de respuesta objetiva en las pacientes tratadas con palbociclib en primera línea.

En el estudio canadiense IRIS (Mycock et al., 2021), para el grupo combinado con IA, la RC fue de un 10,3% y para la combinación con fulvestrant un 12,5%. Mientras que en Renata (Petracci et al., 2020), RC fue inferior y similar a este estudio (3,6%).

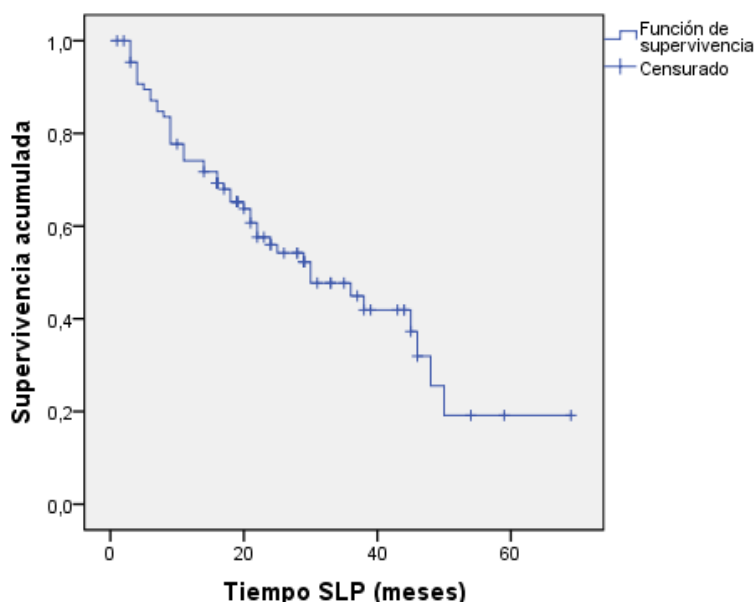
La dosis de inicio fue de 125 mg en el 96,6% (n=85) de los casos y se produjo la reducción de esta en casi la mitad de las pacientes (n=43, 48,9%) debido a la toxicidad, en la mayoría de los casos hematológica. En el 26,1% (n=23) de las pacientes solo se produjo una reducción, pero en el 23,9% (n=21) se produjeron dos. En otros estudios la reducción de la dosis se produjo en menor número de casos, en Renata y en IRIS se dio en un 15%, mientras que en Paloma-2 y Paloma-3 en un 34% y un 36% respectivamente, pero al igual que en este estudio fue mayoritariamente por la toxicidad hematológica.

El motivo principal de la finalización del tratamiento fue el progreso de la enfermedad, que se dio en 45 pacientes (51,1%), pero también en un 8% (n=7) se produjo la interrupción por toxicidad y solo dos de las pacientes fallecieron durante el tratamiento.

4.3. EFECTIVIDAD DE PALBOCICLIB EN COMBINACIÓN

Para valorar la efectividad se calcularon la mediana de SLP y de SG.

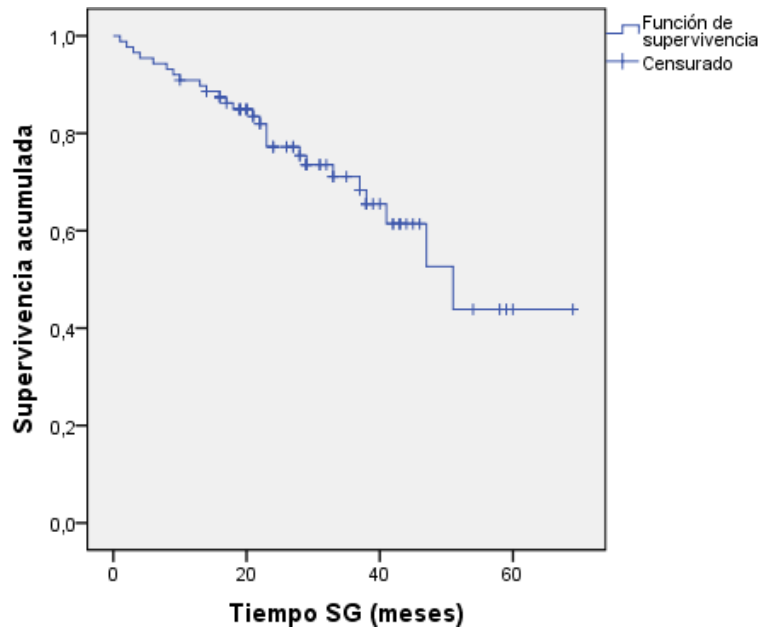
La mediana de SLP (gráfica 3) en las pacientes tratadas en primera línea con palbociclib fue de 30 meses (IC 95%: 16,7-43,2).



Gráfica 3. Mediana de la supervivencia libre de progresión.

Los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes fueron de 20,2 meses (IC 95%: 13,8-27,5) en Paloma-1 (Finn et al., 2015) y 27,6 meses (IC 95%: 22,4-30,3) en Paloma-2 (Rugo HS et al., 2019). Mientras que en Renata (Petracci et al., 2020), fue superior (36,7 meses).

La mediana de SG (gráfica 4) en las pacientes tratadas en primera línea con palbociclib fue de 51 meses (IC 95%: 38,0-64,0). En los diversos ensayos clínicos y estudios publicados hasta el momento (DeMichele et al., 2021), no se había alcanzado la mediana de supervivencia global en aquellas pacientes tratadas en primera línea. Pero si se ha podido calcular la mediana de SG en segunda línea con palbociclib más fulvestrant, en Paloma-3 (Cristofanilli et al., 2016; Turner et al., 2018), siendo esta de 34,9 meses (IC 95%: 28,8-40,0).



Gráfica 4. Mediana de la supervivencia global.

Se realizó un análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global que corroboraron el beneficio clínico del tratamiento (tabla 1).

Tabla 1. Análisis de subgrupos para la SLP y SG.

Análisis de subgrupos		SLP (meses)	p	SG (meses)	p
Combinación	Letrozol	45	0,084	-	0,140
	Fulvestrant	22		41	
Edad	≤ 65 años	30	0,753	-	0,227
	> 65 años	25		47	
IMC	> 30 kg/m²	38	0,889	51	0,602
	< 30 kg/m²	29		-	
Menopausia	Postmenopausia	38	0,532	-	0,701
	Premenopausia	30		33	
Enfermedades concomitantes	Sí	30	0,790	47	0,150
	No	30		51	
RP negativo	Sí	45	0,295	41	0,723
	No	29		51	
ECOG	0-1	30	0,704	51	0,002
	2	21		21	
Neutropenia basal	Sí	9	0,066	-	0,444
	No	30		47	
Diagnóstico inicial	Metastásico	46	0,012	47	0,865
	Local	22		51	
Metástasis solo ósea	Sí	22	0,167	51	0,771
	No	45		-	

En primer lugar, se calculó la mediana de SLP según la **combinación**, con IA (letrozol) fue de 45 meses (IC 95%: 35,5-54,5) y en la combinación con fulvestrant de 22 meses (IC 95%: 11,9-30,1). Según la prueba Log-Rank no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos siendo $p=0,084$. Este mismo análisis en Renata (Petracci et al., 2020), obtuvo una mediana de SLP para la combinación con un IA de 29,6 meses (C 95%: 18,1-42,6) y para el subgrupo con fulvestrant de 32,7 meses (IC 95%: 9,3-33,4).

La mediana de SG en el tratamiento combinado con letrozol no se alcanzó mientras que con fulvestrant fue de 41 meses (IC 95%: 30,1-51,9). Tampoco había diferencias significativas, siendo $p=0,140$.

En segundo lugar, se analizó la SLP y la SG según la **edad**. Se obtuvo una mediana de SLP de 30 meses (IC 95%: 20,6-39,4) para las pacientes con 65 años o menos y 25 meses (IC 95%: 8,3-41,7) para las mayores de 65 años. No existiendo diferencias significativas al ser $p=0,753$. En cuanto a la SG para las pacientes con 65 años o menos no se alcanzó la mediana mientras que para las mayores de 65 fue de 47 meses (IC 95%: 26,9-67,1), siendo $p=0,227$.

El siguiente subgrupo que se analizó fue en función del **IMC**, para aquellas pacientes que tenían más de 30 kg/m² (obesidad), la mediana de SLP fue de 38 meses (IC 95%: 18,0-58,0), mientras que para las que tenían menos de 30 kg/m², fue de 29 meses (IC 95%: 20,2-37,8), con $p=0,889$. En cuanto a la SG, la mediana para las pacientes obesas fue de 51 meses (IC 95%: 37,4-64,6) y en las demás pacientes no se alcanzó la mediana, siendo $p=0,602$.

Para los subgrupos relacionados con la **menopausia**, se obtuvo una mediana de SLP en las pacientes postmenopáusicas de 38 meses (IC 95%: 16,3-59,7) y en las premenopáusicas de 30 meses (IC 95%: 22,5-37,5), siendo $p=0,532$. La mediana de SG en las postmenopáusicas no se alcanzó y en las premenopáusicas fue de 33 meses. Tampoco mostraron diferencia significativa ($p=0,701$).

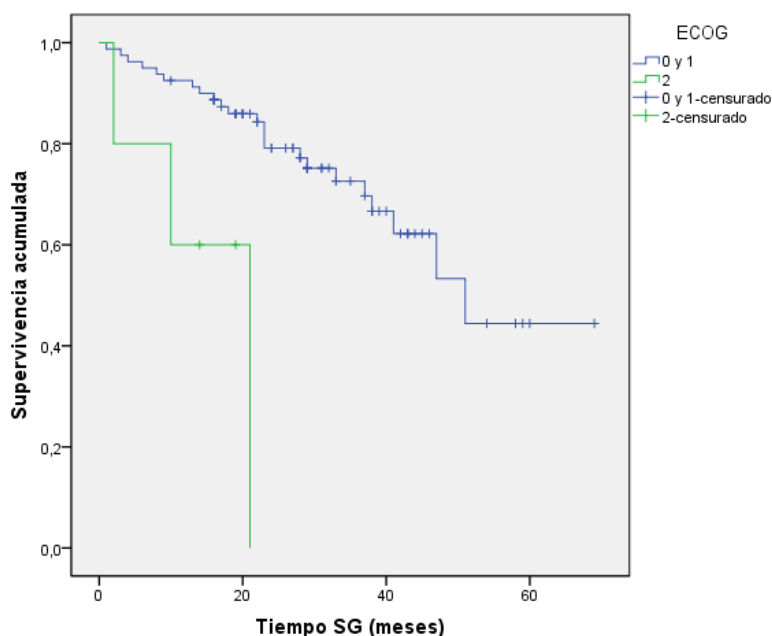
También se analizó la posible diferencia entre subgrupos con **enfermedades concomitantes**. Se obtuvo una mediana de SLP de 30 meses (IC 95%: 15,9-44,0) para el subgrupo que no tenía enfermedades, mientras que para el subgrupo que sí las tenía,

fue igual, 30 meses (IC 95%: 10,1-49,9), con $p=0,790$. La mediana de SG fue de 51 meses (IC 95%: 25,6-76,4) para las pacientes que no tenían ninguna enfermedad y 47 meses (IC 95%: 36,6-57,4) para las que sí, siendo $p=0,150$.

A continuación, se analizó el subgrupo con **RP negativo**, obteniéndose una mediana de SLP de 45 meses (IC 95%: 2,57-87,4) frente a los 29 meses (IC 95%: 20,4-37,6) obtenidos en las pacientes con RP positivo, pero no existían diferencias significativas ($p=0,295$). En cuanto a SG, aquellas con RP negativo tenían una mediana de 41 meses y aquellas con RP positivo de 51 meses (IC 95%: 36,4-65,6), siendo $p=0,723$.

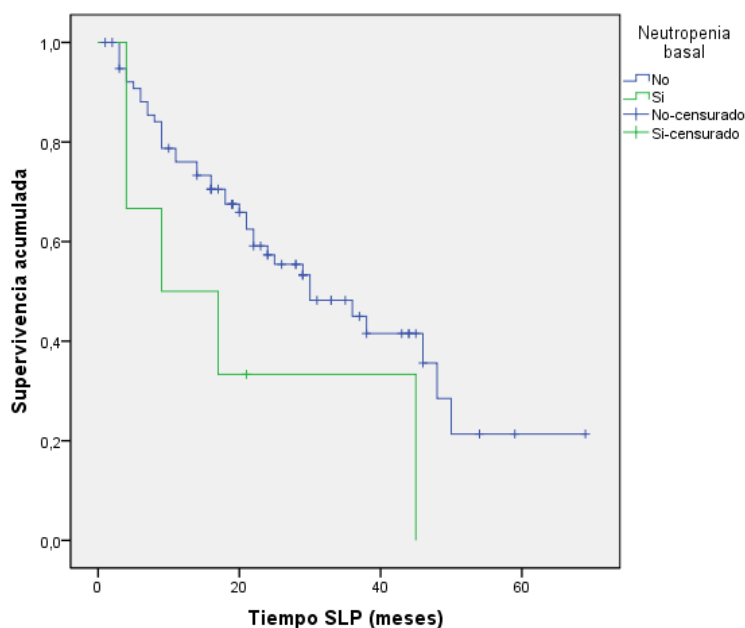
Posteriormente, se analizaron las variables según el **estado funcional**, en el análisis de SLP la mediana fue de 30 meses (IC 95%: 16,9-43,1) para los estados 0 y 1 y de 21 meses para PS 2. No existiendo diferencia significativa ($p=0,704$). Mientras que la mediana de SG según el ECOG al inicio del tratamiento (*gráfica 5*), fue de 51 meses (IC 95%: 37,9-64,1) para el estado funcional 0 y 1, y de 21 para el estado 2. En este subgrupo si se observa una diferencia significativa ($p=0,002$) en la SG.

El PS 2 implica un mayor progreso de la enfermedad que impide realizar ciertas actividades como las laborales, esto se ve reflejado en la SG la cual puede ser menor.



Gráfica 5. Análisis de subgrupos de la supervivencia global según los diferentes estados funcionales.

Además, se estudiaron los subgrupos según la presencia o no de **neutropenia basal** al inicio del tratamiento (*gráfica 6*). Se obtuvo una mediana de SLP de 30 meses (IC 95%: 16,3-43,7) en aquellas pacientes que tenían valores normales de neutrófilos y 9 meses (IC 95%: 0,0-24,6) para las que si presentaron neutropenia al inicio. La p obtenida fue de 0,066.

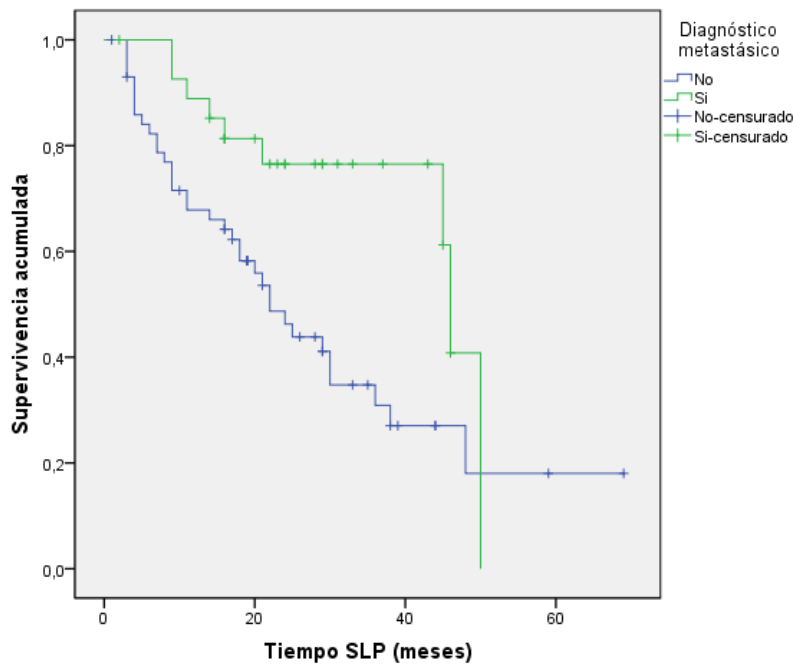


Gráfica 6. Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión según la neutropenia basal al inicio del tratamiento.

En diferentes estudios ya se señala que la neutropenia basal puede ser un factor indicativo de cómo va a funcionar el tratamiento, en nuestro caso no llega a ser significativo, pero sí que se observa la tendencia a ello, esto se debe a que el tamaño muestral no es lo suficientemente grande como para observarlo.

En cuanto a la SG, la mediana para las pacientes sin neutropenia basal fue de 47 meses (IC 95%: 36,0-58,0) y para aquellas que tenían valores inferiores a los normales no se alcanzó la mediana, siendo $p=0,444$.

En el análisis según si el **diagnóstico inicial** fue local o metastásico (*gráfica 7*), se obtuvo una mediana de SLP de 46 meses (IC 95%: 44,1-47,9) para el diagnóstico primario metastásico y 22 meses (IC 95%: 16,2-27,8) para el local. En este caso, si había diferencia estadísticamente significativa ($p=0,012$).



Gráfica 7. Análisis de subgrupos de la supervivencia libre de progresión según el tipo de diagnóstico.

Esta diferencia significativa puede deberse a que, si el diagnóstico es local, las pacientes van a ser tratadas anteriormente con otros fármacos diferentes a palbociclib, van a llevar más tiempo con la enfermedad y van a sufrir una recaída o empeoramiento donde pasaría a ser metastásico, por lo que su pronóstico puede ser peor.

Mientras que para la SG no fue significativa, $p=0,865$. Siendo la mediana para el diagnóstico metastásico de 47 meses y para el local 51 meses (IC 95%: 33,6-68,4).

Por último, se comparó aquellas pacientes con **metástasis sólo en hueso** frente a metástasis en otras localizaciones no obteniéndose diferencias significativas en SLP ($p=0,167$), ni en SG ($p=0,771$). La mediana de SLP para la metástasis solo ósea fue de 22 meses (IC 95%: 13,3-30,7) y para la metástasis en otras localizaciones fue de 45 meses (IC 95%: 22,9-67,1). Y la mediana de SG para el primer caso fue de 51 meses (IC 95%: 36,5-65,5) y para el segundo caso no se alcanzó.

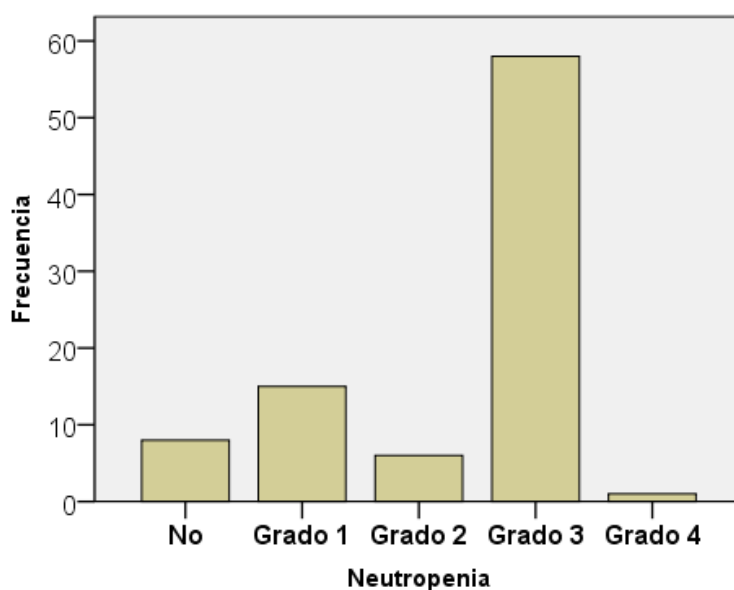
4.4. EVENTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes fueron los hematológicos (tabla 2).

Tabla 2. Efectos adversos hematológicos.

EA hematológicos		n	%
Neutropenia	No	8	9,1
	Grado 1	15	17,0
	Grado 2	6	6,8
	Grado 3	58	65,9
	Grado 4	1	1,1
Leucopenia	No	12	13,6
	Grado 1	23	26,1
	Grado 2	36	40,9
	Grado 3	17	19,3
Plaquetopenia	No	57	64,8
	Grado 1	28	31,8
	Grado 2	2	2,3
	Grado 3	1	1,1
Anemia	No	26	29,5
	Grado 1	48	54,5
	Grado 2	13	14,8
	Grado 3	1	1,1

Se produjo neutropenia de cualquier grado (gráfica 8) en un 90,9% (n=80) de los pacientes, leucopenia en un 86,4% (n=76), anemia en el 70,5% (n=62) y en un 35,2% (n=31) plaquetopenia. Los efectos adversos hematológicos de grado 3-4 incluyeron neutropenia (67%), leucopenia (19,3%), plaquetopenia y anemia (1,1%).



Gráfica 8. Grados de aparición de neutropenia como efecto adverso.

Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los que se encontraron en Paloma-2 (Rugo HS et al., 2019), apareciendo la neutropenia de cualquier grado en un porcentaje menor, 81,8% de las pacientes, mientras que de grado 3-4 ocurrió en el 66,4%. Al igual que en Renata (Petracci et al., 2020), donde el 82% de los pacientes desarrollaron neutropenia de cualquier grado y solo el 20% de grado 3-4. En el análisis combinado de los tres ensayos clínicos (Diéras et al., 2019) se indica que el efecto adverso más común es la neutropenia (80,2%).

Los eventos adversos no hematológicos (tabla 3) más comunes fueron astenia (45,5%), artralgia (26,1%), náuseas (9,1%), diarrea (8%), alopecia (8%). En este caso, no se dieron efectos adversos de grado 3-4 en más del 3% de los pacientes.

Tabla 3. Efectos adversos no hematológicos.

EA no hematológicos		n	%
Diarrea	No	81	92,0
	Sí	7	8,0
Disnea	No	86	97,7
	Sí	2	2,3
Náuseas	No	79	89,8
	Sí	9	10,2
Dolor cabeza	No	87	98,9
	Sí	1	1,1

Dolor extremidades	No	87	98,9
	Si	1	1,1
Dolor abdominal	No	86	97,7
	Si	2	2,3
Estreñimiento	No	86	97,7
	Si	2	2,3
Alopecia	No	81	92,0
	Si	7	8,0
Astenia	No	48	54,5
	Si	40	45,5
Artralgia	No	65	73,9
	Si	23	26,1
Aumento transaminasas	No	83	94,3
	Si	5	5,7
Disgeusia	No	87	98,9
	Si	1	1,1
Insomnio	No	87	98,9
	Si	1	1,1
Mareos	No	87	98,9
	Si	1	1,1
Pirexia	No	85	96,6
	Si	3	3,4
Infección Tracto Urinario	No	84	95,5
	Si	4	4,5

En Paloma-2 (Finn et al., 2016) los EA no hematológicos más frecuentes fueron fatiga (37,4%), náuseas (35,1%) y artralgia (33,3%). Y los eventos de grado 3-4 no se produjeron en más del 2,5% al igual que en este estudio.

5. CONCLUSIONES

- 1) En este trabajo se ha realizado uno de los primeros estudios retrospectivos donde se analiza la efectividad y la seguridad del tratamiento con palbociclib en primera línea para el cáncer de mama metastásico RH+/HER2- en condiciones de práctica clínica.
- 2) Las pacientes con características clínicas similares a las de otros estudios, han presentado una supervivencia libre de progresión semejante a las ya publicadas.
- 3) La supervivencia global alcanzó la mediana, mientras que en otros estudios en primera línea no pudo obtenerse.
- 4) En el análisis por subgrupos solo se observa diferencia significativa en la SLP en el estudio según si el diagnóstico era metastásico o local. Para la SG solo hay diferencia en los subgrupos según el ECOG.
- 5) En cuanto a la seguridad, palbociclib ha mostrado una aparición de eventos adversos comparable con la reflejada en los ensayos clínicos, siendo estos aceptables.
- 6) Todo ello nos hace ver que los resultados de efectividad y seguridad del palbociclib en la práctica clínica están en línea con aquellos obtenidos en los ensayos clínicos, respaldando su uso en condiciones reales.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha Técnica IBRANCE 125 mg cápsulas duras. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_es.pdf
- Alcaide M, Rodríguez Cj R, de Reyes S, Gallart A, Sánchez Mt, García J, et al. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. ASAC. 2021; 32 (2): 155-159.
- American Cancer Society. ¿Cómo se origina el cáncer de seno? 2019 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/como-se-forma-el-cancer-de-seno.html>
- American Cancer Society. Estadificación del cáncer. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>
- American Society of Clinical Oncology. Cancer.Net. Cáncer de mama: Estadios. 2020 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estadios>
- Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué es el cáncer de mama? 2021 [en línea] [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/que-es-cancer-mama>
- Asociación Española Contra el Cáncer. Identificación de nuevos puntos débiles para superar la resistencia en cáncer de mama metastásico. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/investigacion/proyectos-aecc/identificacion-nuevos-puntos-debiles-superar-resistencia-cancer-mama-metastasis>
- Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. Int Immunopharmacol. 2020; 84: 106535.

- Bot plus web. Palbociclib (▼IBRANCE®, Pfizer) y Ribociclib (▼KISQALI®, Novartis) en cáncer de mama. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/12/13/120421.pdf>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. ¿Qué es el cáncer de mama? 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. ¿Qué significa tener mamas densas? 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/dense-breasts.htm
- Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan; 21(1):31-45
- 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): 425-439.
- 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.
- Diéras V, Rugo HS, Schnell P, Gelmon K, Cristofanilli M, Loi S, et al. Análisis de seguridad combinado de palbociclib en combinación con terapia endocrina para el cáncer de mama avanzado HR+/HER2-. *JNCI: Revista del Instituto Nacional del Cáncer*. 2019; 111 (4): 419–430.
- Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19 (5): 403–10.
- Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2016; 18 (1): 17.
- 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.
- 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.
 - Fundación Instituto Roche. Actualización en investigación clínica. Glosario de términos. 2022. [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf
 - GEICAM. Investigación en Cáncer de Mama. El cáncer de mama en España. 2020 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.geicam.org/sala-de-prensa/el-cancer-de-mama-en-espana>
 - Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32 (12): 1475-1495.
 - Im S-A, Lu Y-S, 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): 307–316.
 - Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del cáncer de seno (mama) en adultas (PDQ®) – Versión para profesionales de salud. 2021. [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>
 - Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (10): e2020312
 - Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor.* 2015; 191 (773): a234.
 - Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. *Curr Oncol.* 2018; 25 (S1): 131-141.

- Mycock K, Zhan L, Taylor-Stokes G, Milligan G, Mitra D. Real-World Palbociclib Use in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in Canada: The IRIS Study. *Curr Oncol*. 2021; 28 (1): 678-688.
- Petracci F, Abuin GG, Pini A, Chacón M. RENATA study-Latin American prospective experience: clinical outcome of patients treated with palbociclib in hormone receptor-positive metastatic breast cancer-real-world use. *Ecancermedicalscience*. 2020; 14: 1058.
- Redacción Médica. Oncología. “Prometedor” nuevo agente contra el cáncer de mama más agresivo. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/prometedor-agente-cancer-mama-mas-agresivo-9942>
- Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 174 (3): 719-729.
- Sledge GW Jr, 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): 116-124
- Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
- Sun J, Zhong X, Ma J, Sun W, Han HS, Soliman HH, et al. Real-world benefit of combination palbociclib and endocrine therapy for metastatic breast cancer and correlation with neutropenia. *Cancer Med*. 2021; 10 (21): 7665-7672.
- Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im S-A, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J M*. 2018; 379 (20): 1926–1936.
- World Health Organization. Breast Cancer. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

- World Health Organization. Cancer Today. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>