

Efectividad y seguridad del palbociclib y ribociclib en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en un hospital costarricense del 2017 al 2022

(Effectiveness and safety of palbociclib and ribociclib as treatment for metastatic breast cancer in a Costa Rican Hospital from 2017 to 2022)

Irene Ugalde Rojas¹, Isaac Ramírez-Jiménez², Allan Ramos-Esquivel³

Resumen

Objetivo: describir y comparar la efectividad y seguridad del palbociclib y ribociclib asociado a terapia endocrina como tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Métodos: se llevó a cabo un estudio de cohorte a todas las pacientes de cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo, receptor de crecimiento epidérmico tipo 2 negativo (RE+/HER2-) que utilizaron los medicamentos palbociclib o ribociclib como tratamiento de la enfermedad metastásica en el periodo comprendido entre junio de 2017 y diciembre de 2022 en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Se hizo una revisión retrospectiva para obtener las variables clínicas del expediente médico y se calculó la probabilidad de supervivencia libre de progresión (SLP) y global (SG) mediante el método de Kaplan-Meier. Además, se compararon los resultados de efectividad y seguridad entre ambos fármacos mediante el análisis de log-rank y chi-cuadrado, respectivamente.

Resultados: durante el periodo de estudio se identificó a 125 pacientes que emplearon palbociclib (n=81) o ribociclib (n=44) en la primera línea de tratamiento (n=98) o en líneas subsecuentes (n=27). La mediana de SLP fue de 23.5 meses (IC 95%: 17.3-39.6 meses) y la de SG fue de 32.4 meses (IC 95%: 20.6-61.3 meses) para la población que empleó palbociclib o ribociclib como primera línea de tratamiento, sin encontrar diferencias estadísticas entre ambos fármacos (Hazard ratio para SLP: 0.68; IC95%: 0.41-1.16, p=0.15). Un total de 13 pacientes (10.5%) tuvieron que reducir la dosis del tratamiento pauta ante reacciones adversas persistentes, de las cuales las alteraciones hematológicas son las más frecuentes (anemia: 35% y neutropenia: 28%).

Conclusión: no se detectaron diferencias significativas en la efectividad del palbociclib y ribociclib asociada a terapia endocrina como terapia de primera línea o en líneas ulteriores en pacientes con cáncer de mama RE+/HER2- metastásico.

Descriptores: cáncer de mama, Costa Rica, mortalidad, palbociclib, ribociclib, supervivencia.

Abstract

Aim: To describe and compare the effectiveness and safety of palbociclib and ribociclib with endocrine therapy as treatment for metastatic breast cancer.

Methods: A cohort study was carried out with all patients employing palbociclib or ribociclib as treatment for hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) breast cancer, during June 2017 and December 2022 at Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. A retrospective review was performed to

¹Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica. ireugalde@gmail.com

²Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. irj2702@gmail.com

 0000-0002-0334-658X.

³Servicio de Oncología Médica. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica. allan.ramos@ucr.ac.cr

 0000-0002-6633-771X.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no hay ningún conflicto de interés referente al desarrollo de este estudio clínico.

Abreviaturas:

ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group.

HR; Hazard ratio.

IC; 95%, intervalo de confianza del 95%.

iCDK4/6; inhibidores de quinasa dependiente de ciclina 4/6.

RE+/HER2-; receptor de estrógeno positivo, receptor de crecimiento epidérmico tipo 2 negativo.

SG; supervivencia global.

SLP; supervivencia libre de progresión.

Fuentes de apoyo: Ninguna.

Conflictos de interés: No hay conflictos de intereses que declarar.

Declaración financiera: Ninguna.

✉ allan.ramos@ucr.ac.cr



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

obtain clinical variables from medical files. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated through Kaplan-Meier method. The effectiveness and safety outcomes were compared through the log-rank test and chi-squared, respectively.

Results: During the study period a total of 125 patients were identified using palbociclib (n=81), or ribociclib (n=44), as first line (n=98) or subsequent therapy (n=27) for metastatic breast cancer. For patients receiving palbociclib or ribociclib as first-line therapy, median PFS was 23.5 months (95% Confidence Interval (95%CI): 17.3-39.6 months), and median OS was 32.4 months (95% CI: 20.6-61.3 months), with no differences between both therapies (PFS Hazard ratio: 0.68; 95%CI: 0.41-1.16, p=0.15). A total of 13 patients (10.5%) had to reduce treatment dose due to persistent side effects, with hematological adverse reactions as the most frequent side effects (anemia: 35%, neutropenia: 28%).

Conclusions: There were no significant differences between palbociclib and ribociclib with endocrine therapy as first or further lines of therapy for metastatic HR+/HER2-breast cancer.

Keywords: Breast neoplasms, Costa Rica, mortality, palbociclib, ribociclib, survival.

Fecha de recibido: 25, noviembre, 2024

Fecha de aceptación: 16, enero, 2025

En Costa Rica, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común para el sexo femenino, con una tasa de incidencia de 47.4 casos por 100 000 mujeres durante el año 2022 según datos del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud. La tasa de mortalidad por esta neoplasia para el año 2018 fue de 7.5 decesos por cien mil mujeres, lo cual la coloca como la tercera neoplasia de mayor mortalidad (Ministerio de Salud de Costa Rica. Registro Nacional de Tumores. San José: Ministerio de Salud; 2022). [Consultado el 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file>.

El cáncer de mama receptor de estrógeno positivo, receptor de crecimiento epidérmico tipo 2 negativo (RE+/HER2-) representa aproximadamente el 70% de todos los cánceres de mama.¹ La terapia endocrina en combinación con el uso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (iCDK4/6) es el régimen de terapia sistémica preferido como primera línea de tratamiento² para las pacientes con este subtipo de malignidad y estadio avanzado. El palbociclib y el ribociclib son dos iCDK4/6 que interrumpen la replicación del ciclo celular en las células tumorales al impedir la progresión de las células de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.³ Ambos están aprobados para su uso en combinación con terapia endocrina (inhibidores de aromatasa o fulvestrant) en el estadio avanzado de esta enfermedad.⁴

Los ensayos fase III PALOMA-2⁵ y MONALEESA-2⁶ fueron diseñados para evaluar la eficacia y seguridad del palbociclib y ribociclib (respectivamente) junto con un inhibidor de aromatasa como terapia de primera línea para mujeres posmenopáusicas con cán-

cer de mama metastásico o localmente avanzado. Ambos ensayos, con similitudes en su diseño y objetivos, demostraron un beneficio en el objetivo primario de eficacia (supervivencia libre de progresión -SLP-) al disminuir la probabilidad de progresión o muerte a favor de las pacientes que recibieron palbociclib o ribociclib asociado a terapia endocrina. Similarmente, los ensayos PALOMA-3⁷ y MONALEESA-3⁸ evaluaron la combinación de palbociclib o ribociclib con fulvestrant tras la progresión a la terapia endocrina. Ambos estudios demostraron mejorar significativamente la SLP en comparación con fulvestrant en tal grupo de pacientes previamente expuestas a terapia hormonal.

En Costa Rica, el uso de iCDK4/6 asociado a terapia endocrina está disponible desde el año 2017; sin embargo, se desconoce a la fecha los resultados de efectividad y seguridad de ambos fármacos en las particularidades clínicas de “vida-real” del contexto nacional. Por tanto, el objetivo de este estudio fue determinar y comparar la efectividad y seguridad del uso de palbociclib y ribociclib asociado a terapia endocrina como tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Métodos

Se desarrolló un estudio de cohorte con todas las pacientes de sexo femenino que recibieron los fármacos palbociclib o ribociclib en el período comprendido entre junio de 2017 hasta julio de 2022 en el Hospital San Juan de Dios (Caja Costarricense de Seguro Social) en San José, Costa Rica.

Las pacientes que recibieron este tratamiento fueron identificadas a partir de la base de datos del Servicio de Farmacia (Sistema Integrado de Farmacia) en la cual se registran todos los despachos de medicamentos efectuados en tal departamento. Se hizo una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos y se confirmó la indicación terapéutica de los fármacos de estudio a quienes poseían el diagnóstico de cáncer de mama metastásico RE+/HER2- y habían sido evaluadas por médicos especialistas en oncología médica, además de haber anotado en el expediente médico las variables clínicas, la respuesta obtenida, la toxicidad y la ocurrencia de los eventos de progresión o muerte. Según la práctica usual, las pacientes con cáncer de mama avanzado fueron valoradas por sus médicos tratantes en intervalos no mayores a las doce semanas. Se excluyeron del análisis aquellos casos con información no disponible en el expediente clínico digital sobre la respuesta o toxicidad al tratamiento indicado. Se recolectaron las siguientes variables: edad, estado funcional según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), estadio clínico, extensión de la enfermedad metastásica (ósea y visceral), endocrino-resistencia (definida como una recurrencia durante el tratamiento adyuvante o en los primeros seis meses de iniciada la terapia con iCDK4/6 por enfermedad avanzada)⁹, respuesta tumoral (enfermedad estable, progresión, respuesta parcial o respuesta completa según los criterios RECIST 1.1), tiempo de SLP, supervivencia global (SG) y toxicidad (categorizada en grados de severidad de acuerdo al NCI-CTCA versión 4).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y las variables continuas como medias y desviación estándar. La comparación de frecuencias se llevó a cabo con la prueba χ^2 cuadrado o prueba de Fisher, en tanto que la prueba *t-student* fue empleada para comparar las medias de las variables continuas. Se calculó el tiempo de supervivencia libre de progresión a partir del inicio de tratamiento con palbociclib o ribociclib hasta la fecha de progresión de la enfermedad tumoral (definida por el médico tratante) o la fecha de defunción reportada al Registro Civil de Costa Rica o en el expediente médico. La fecha de censura de los datos fue el 31 de julio de 2024. Se calculó la probabilidad de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión mediante el método de Kaplan-Meier. Un modelo de regresión univariado de Cox se empleó para el cálculo del *hazard ratio* y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de progresión o muerte durante la primera línea de tratamiento con las variables: tipo de iCDK4/6, edad, estado funcional, enfermedad ósea, enfermedad visceral, metástasis *de novo* y resistencia endocrina. Las variables con un valor de $p < 0.10$ se incluyeron en el análisis multivariado. La prueba Log-rank fue empleada

para comparar las curvas de supervivencia entre los dos iCDK4/6. Por último, se utilizó el programa estadístico SAS® y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos bioéticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital San Juan de Dios de la Caja Costarricense de Seguro Social (CEC-HSJD-08-2023), el cual se encuentra registrado ante el Consejo Nacional de Investigación en Salud del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Resultados

Tras la búsqueda efectuada en la base de datos se identificó a 145 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. De este grupo se excluyó 20 casos por no contar con la información en el expediente médico referente al inicio de la terapia y a su respuesta o toxicidad. Por lo tanto, el análisis final incluye la información de 125 pacientes, de las cuales 98 de ellas emplearon alguno de los iCDK4/6 en la primera línea de la enfermedad metastásica, 18 casos en la segunda línea y 9 pacientes en líneas ulteriores. La mayoría de las pacientes ($n=81$, 64.8%) utilizaron el fármaco palbociclib, en tanto que 44 pacientes (35.2%) prefirieron el ribociclib. El cuadro 1 resume las características clínicas de las pacientes según la línea terapéutica y el tipo de fármaco empleado. La mayoría de las pacientes ($n=97$, 77.6%) se trataron a consecuencia de una recurrencia de la enfermedad maligna, en tanto que 19 pacientes (15.2%) debutaron con enfermedad metastásica.

Supervivencia libre de progresión en la primera línea de tratamiento: se obtuvo una mediana del tiempo a la progresión a la primera línea con palbociclib o ribociclib y terapia endocrina de 23.5 meses (IC 95%: 17.3-39.6 meses). La probabilidad de SLP al año de tratamiento con palbociclib fue de 71.7% y del 65.7% con el uso de ribociclib y terapia hormonal. No hubo diferencias significativas en la tasa de progresión o muerte al emplear terapia endocrina asociada a palbociclib o ribociclib en la primera línea de tratamiento (*Hazard ratio*: 0.68; IC95%: 0.41-1.16, $p=0.15$) (figura 1).

El análisis de Cox para la SLP en la primera línea de tratamiento demostró asociación significativa entre el estado funcional y el riesgo de progresión o muerte, tanto en el análisis univariado como multivariado, con peores desenlaces asociados al peor estado funcional ECOG (cuadro 2). No se encontraron diferencias significativas en la asociación entre SLP y el tipo de iCDK4/6, ni tampoco por el sitio de enfermedad metastásica, sensibilidad a la terapia endocrina, edad de diagnóstico o tiempo del debut de la enfermedad metastásica.

Cuadro 1. Características clínicas de las pacientes tratadas con palbociclib o ribociclib y terapia endocrina por cáncer de mama metastásico en el Hospital San Juan de Dios entre junio 2017 y diciembre 2022							
	Total (n=125)	Primera línea (n=98)			Segunda línea o más (n=27)		
		Palbociclib (n=60)	Ribociclib (n=38)	Valor de p	Palbociclib (n=21)	Ribociclib (n=6)	Valor de p
Edad (años) (media ± DS)	61 ± 12.6	64.4 ± 11.1	55.3 ± 13.4	0.27	64.7 ± 11.1	66.0 ± 13.9	0.82
ECOG (%)				0.62			0.73
0	40 (32.0)	19 (31.7)	12 (31.6)		6 (28.6)	3 (50.0)	
1	74 (59.2)	34 (56.7)	24 (63.2)		13 (61.9)	3 (50.0)	
2 o 3	7 (5.6)	4 (6.7)	2 (5.3)		1 (4.7)	0	
Desconocido	4 (3.2)	3 (5.0)	0		1 (4.7)	0	
Estadio T (%)				< 0.001			0.08
T1	22 (17.6)	9 (15.0)	8 (21.1)		3 (14.3)	2 (33.3)	
T2	55 (44.0)	33 (55.0)	10 (26.3)		9 (42.8)	3 (50.0)	
T3	23 (18.4)	6 (10.0)	13 (34.2)		4 (19.9)	0	
T4	10 (8.0)	6 (10.0)	3 (7.9)		1 (4.7)	0	
Desconocido	15 (12.0)	6 (10.0)	4 (10.5)		4 (19.9)	1 (6.7)	
Estadio N (%)				0.005			0.07
N0	21 (16.8)	13 (21.7)	6 (15.8)		2 (9.5)	0	
N1	62 (49.6)	25 (41.7)	20 (52.6)		14 (6.7)	3 (50.0)	
N2	22 (17.6)	10 (16.7)	9 (23.7)		1 (4.7)	2 (33.3)	
N3	8 (6.4)	6 (10.0)	2 (5.2)		0	0	
Desconocido	12 (9.6)	6 (10.0)	1 (2.6)		4 (19.9)	1 (16.7)	
Metástasis <i>de novo</i> (%)	21 (16.8)	13 (21.7)	4 (10.5)	0.16	3 (14.3)	1 (16.7)	0.88
Resistencia endocrina* (%)	66 (52.8)	27 (57.4)	29 (85.3)	0.007	8 (38.1)	2 (33.3)	0.38
Desconocido	22 (17.6)	13 (21.7)	4 (10.5)		3 (14.3)	2 (33.3)	
Enfermedad ósea (%)	104 (83.2)	49 (81.7)	31 (81.6)	0.99	20 (95.2)	4 (66.7)	0.10
Enfermedad visceral (%)	87 (69.6)	42 (70.0)	26 (68.4)	0.86	16 (76.2)	3 (50)	0-18

*Se consideró resistencia endocrina como la recurrencia del cáncer de mama ocurrida durante el tratamiento antihormonal adyuvante o al año de finalizado el mismo, o bien, a la progresión de la enfermedad durante los primeros seis meses de iniciada la terapia antihormonal por enfermedad metastásica.¹⁰ ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

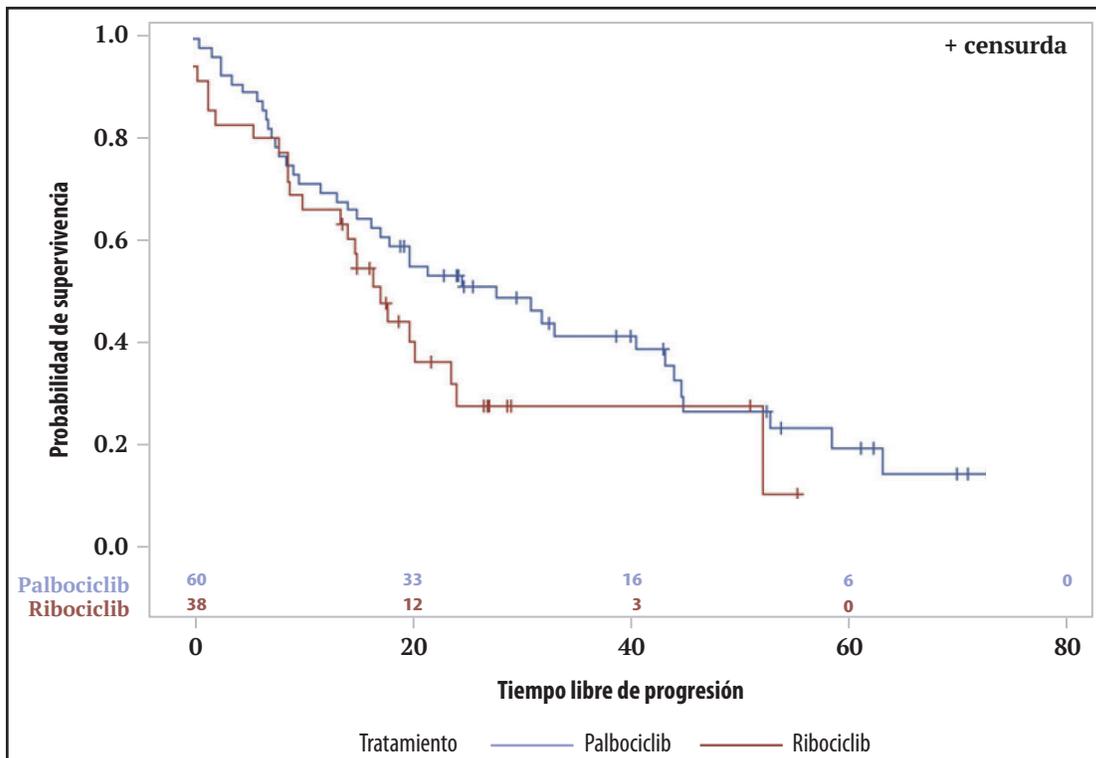


Figura 1. Probabilidad de supervivencia libre de progresión con el uso de palbociclib o ribociclib y terapia endocrina como primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico en el Hospital San Juan de Dios entre junio 2017 y diciembre 2022. El número indicado en la parte inferior de la curva corresponde al número de pacientes en riesgo de un evento.

Cuadro 2. Análisis univariado y multivariado de potenciales variables pronósticas de supervivencia libre de progresión al tratamiento con palbociclib o ribociclib y terapia endocrina por cáncer de mama metastásico en el Hospital San Juan de Dios entre junio 2017 y diciembre 2022				
	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
Terapia iCDK4/6		0.15		
Ribociclib	1 (referencia)			
Palbociclib	0.68 (0.41-1.16)			
Edad		0.63		
Menos de 65 años	1 (referencia)			
Mayor a 65 años	1.14 (0.67-1.87)			
Estado funcional ECOG		0.004		0.009
0	1 (referencia)		1 (referencia)	
1 o más	2.26 (1.32-4.08)		2.35 (1.36-4.27)	
Enfermedad ósea	0.71 (0.33-1.36)	0.33		
Enfermedad visceral	0.89 (0.51-1.49)	0.66		
Enfermedad metastásica <i>de novo</i>	1.88 (0.96-4.17)	0.08	1.89 (0.41-1.20)	0.10
Resistencia a terapia endocrina	1.58 (0.89-2.97)	0.14		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; iCDK4/6: inhibidor de quinasa dependiente de ciclinas 4/6.

Supervivencia global en la primera línea de tratamiento: la mediana de supervivencia global fue de 32.4 meses (IC 95%: 20.6-61.3 meses). A los tres años de iniciada la terapia, la supervivencia global fue del 53.9%

en el grupo de pacientes que recibieron palbociclib y de 43.8% en los sujetos que recibieron ribociclib, sin encontrar diferencias significativas (HR: 0.62; IC 95%: 0.35-1.13; p=0.11) (Figura 2).

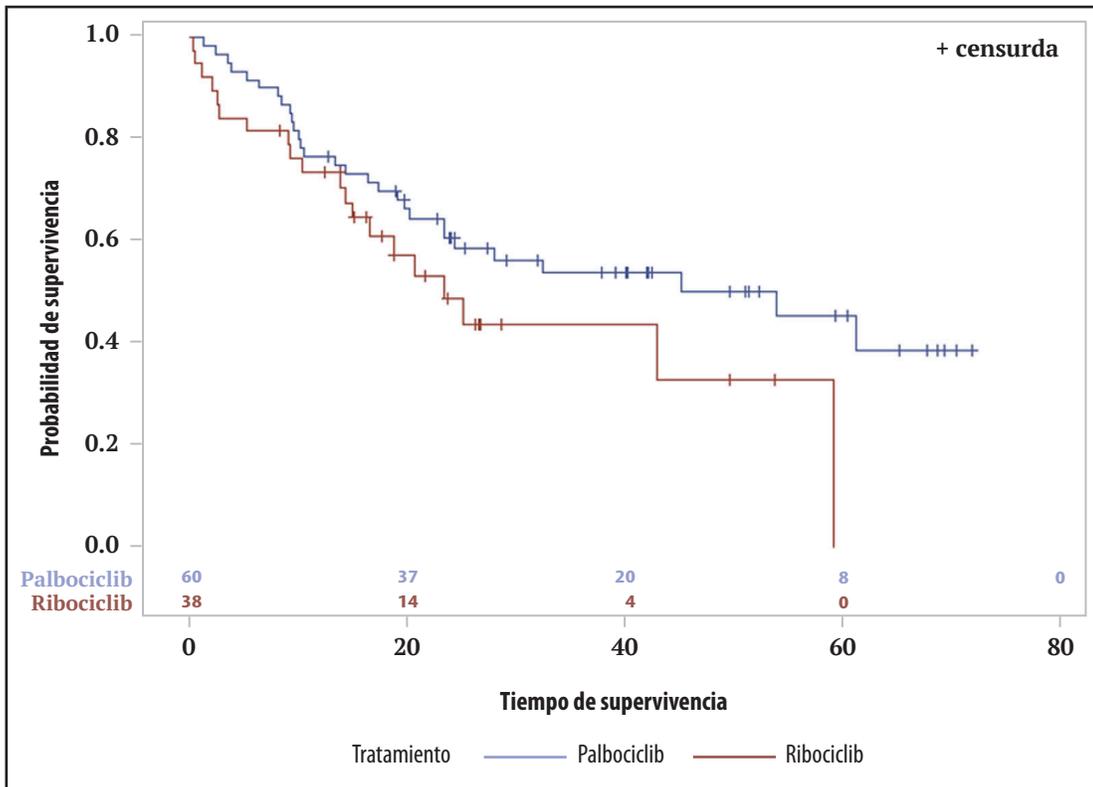


Figura 2. Probabilidad de supervivencia global con el uso de palbociclib o ribociclib y terapia endocrina como primera línea de tratamiento del cáncer de mama metastásico en el Hospital San Juan de Dios entre junio 2017 y diciembre 2022. El número indicado en la parte inferior de la curva corresponde al número de pacientes en riesgo de un evento.

Efectividad del palbociclib y ribociclib como segunda o posterior línea de tratamiento: para las 27 pacientes que emplearon alguno de los iCDK4/6 asociado a terapia endocrina como segunda o tercera línea de tratamiento, se obtuvieron los resultados del cuadro 3. Se excluyeron 2 pacientes que emplearon palbociclib como cuarta o quinta línea de tratamiento y que progresaron a los 5.3 y 1.4 meses tras iniciado el fármaco.

Toxicidad: el cuadro 4 resume la presencia de efectos adversos ocurridos durante el tratamiento con iDCK4/6 así reportados por el médico tratante. Un total de 13 pacientes (10.5%) requirió reducción de dosis por efectos adversos serios y 5 pacientes (4.0%) tuvieron que interrumpir el tratamiento de forma definitiva por la persistencia de tales efectos secundarios.

Cuadro 3. Resultados de efectividad con el uso de palbociclib y ribociclib como terapia de segunda o tercera línea en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico en el Hospital San Juan de Dios entre junio 2017 y diciembre 2022		
Línea de tratamiento	Mediana de supervivencia libre de progresión (IC 95%) (meses)	Mediana de supervivencia global (IC 95%) (meses)
Segunda (n=18)	24.6 (20.3-43.6)	46.6 (27.0 – no estimable)
Tercera (n=7)	14.1 (1.1 – no estimable)	14.7 (1.0 – no estimable)

Cuadro 4. Reacciones adversas grado 3 o 4 con el uso de palbociclib y ribociclib asociado a terapia endocrina como terapia del cáncer de mama metastásico en pacientes del Hospital San Juan de Dios entre junio 2017 y diciembre 2022			
Efecto adverso	Palbociclib (%)	Ribociclib (%)	Valor de p
Anemia	20 (24.7)	24 (54.5)	0.0008
Neutropenia	22 (27.2)	13 (29.6)	0.77
Trombocitopenia	9 (11.1)	10 (22.7)	0.08
Dispepsia	6 (7.4)	6 (13.6)	0.34
Fatiga	10 (12.4)	7 (15.9)	0.58
Vómitos	2 (2.5)	3 (6.8)	0.24
Diarrea	4 (4.9)	3 (6.8)	0.66
Disminución de dosis	6 (7.4)	7 (15.9)	0.14
Interrupción de tratamiento	2 (2.5)	3 (6.8)	0.24

Discusión

El presente estudio describe por primera vez los resultados de efectividad y seguridad del uso de iCDK4/6 y terapia endocrina en un grupo de pacientes costarricenses con cáncer de mama RE+/HER2–metastásico. En resumen, al emplear iCDK4/6 en la primera línea de tratamiento se obtuvo una mediana de SLP de aproximadamente dos años, en tanto que la supervivencia global a los tres años fue del 53.9%, sin evidenciar diferencias significativas entre palbociclib y

ribociclib en estos parámetros. Además, se reportan los resultados de toxicidad asociados a dichos tratamientos, los cuales indican que 1 de cada 10 pacientes deben reducir la dosis inicial por la persistencia de efectos adversos, los cuales fueron en su mayoría de índole hematológico.

En nuestro medio pocos estudios han descrito los resultados a largo plazo de las pacientes con cáncer de mama RE+/HER2–. Se dispone de la información provista por Aparicio y colegas¹⁰, quienes indicaron que el 1.7% de la población costarricense con cáncer

de mama se presentó con enfermedad metastásica en el periodo comprendido entre el 2008 y 2012. No obstante, se adolece de información referente a los resultados a largo plazo de este subgrupo de pacientes. En contraste, varios estudios internacionales han evaluado la efectividad y seguridad de los iCDK4/6 en contextos clínicos “de vida real”. Por ejemplo, un estudio estadounidense con 2 888 mujeres con cáncer de mama reportó una SLP de 19.3 meses al emplear palbociclib y un inhibidor de aromatasas como terapia de primera línea de la enfermedad metastásica.¹¹ Similares hallazgos fueron reportados al analizar la base de datos Flatiron de Estados Unidos¹², a la vez que varios estudios retrospectivos han evaluado en diferentes latitudes la efectividad del palbociclib y ribociclib en la primera línea del tratamiento del cáncer de mama avanzado, los cuales reportan medianas de SLP en la primera línea de tratamiento entre los 20 y 31 meses.¹³⁻²¹

Al contrastar los hallazgos de esta cohorte con lo publicado por los ensayos clínicos PALOMA-2⁷ y MONALEESA-2⁸ es posible concluir que se obtuvieron resultados similares en lo referente al objetivo de eficacia de SLP. En concreto, la mediana de SLP con palbociclib y terapia endocrina fue de 27.6 meses (IC 95%: 22.4-30.3 meses) en el ensayo PALOMA-2, en tanto que el mismo estimado fue de 25.3 meses (IC 95%: 23.0-30.3) para el grupo de pacientes que recibió ribociclib y terapia endocrina en el ensayo MONALEESA-2; ambos valores son muy similares a la mediana de SLP reportada en nuestra cohorte (23.5 meses; IC 95%: 17.3-39.6 meses). Pese a lo anterior, sí contrastan los resultados obtenidos en la evaluación de la supervivencia global, dado que la población acá descrita obtuvo una tasa de supervivencia a los 3 años cercana al 50%, en tanto que los ensayos MONALEESA-2 y PALOMA-2 informaron una tasa de supervivencia a los 3 años cercana al 70%.^{5,6} Si bien es necesario un mayor seguimiento para la evaluación de la supervivencia global, estas discrepancias pueden estar explicadas por varios factores. Una de las posibles causas de estas diferencias puede encontrarse en la disponibilidad de terapias subsecuentes para las pacientes con cáncer de mama que han progresado al uso de iCDK4/6. Estudios previos han demostrado la pobre efectividad de la quimioterapia y terapia endocrina tras la progresión al uso de iCDK4/6 en contextos clínicos usuales, con medianas de supervivencia cercanas a los dos años y tiempos a la progresión menores a los 6 meses.²² Además, dado que la resistencia endocrina se ha asociado con peores resultados al tratamiento basado en antiestrógenos e iCDK4/6, es posible que las diferentes tasas de pacientes con resistencia endocrina descrita para esta cohorte (52.8%) y la reportada en los ensayos clínicos PALOMA-2 y MONALEESA-2 (del 5 al 22%) explique la mayor mortalidad de las pacientes incluidas en este análisis.

En la valoración de la seguridad de ambos fármacos se obtuvieron tasas de efectos adversos de similar magnitud y frecuencia a los descritos en ensayos previos, aunque con una mayor proporción de pacientes con anemia y menor número de pacientes con neutropenia grado 3 o 4. Estas discrepancias pueden estar en relación con la menor periodicidad de valoraciones analíticas realizadas durante el seguimiento en la práctica clínica rutinaria en comparación con las visitas frecuentes que caracterizan los ensayos clínicos controlados. En línea con investigaciones previas¹³⁻²¹, las tasas de discontinuación del iCDK4/6 por efectos adversos fue cercana al 10%. Es posible que en la práctica clínica haya un subregistro de los casos de toxicidad usuales, incluso si estos fueran de gravedad, dado el carácter retrospectivo del análisis y la ausencia de protocolos estrictos de informe de efectos adversos, tal como ha sido publicado previamente.²³

Dado que el número de pacientes que emplearon alguno de estos fármacos en la segunda o subsecuentes líneas de terapia fue bajo, las conclusiones de estos subgrupos deben interpretarse con cautela. Sin embargo, la categoría de pacientes que empleó un iCDK4/6 en la segunda línea de tratamiento de la enfermedad metastásica presentó una mediana de SLP cercana a los 24 meses, un valor superior al reportado en los ensayos PALOMA-3⁷ (mediana de SLP de: 9.5 meses) y MONALEESA-3⁸ (mediana de SLP de: 20.5 meses), pero con una mediana de supervivencia global similar a la descrita en tales ensayos (46 meses). Una posible explicación para esta discrepancia puede estar en el periodo de evaluación de la respuesta tumoral, el cual suele ser más prolongado en la práctica clínica usual en comparación con tales valoraciones en los estudios clínicos, los cuales realizaban los análisis de imágenes cada 8 semanas. También un sesgo de selección puede explicar la mayor sensibilidad a la terapia de segunda línea o posteriores, dado que muchas pacientes debían estar en buenas condiciones de salud para esperar los trámites de adquisición de los iCDK4/6.

Si bien estudios previos han reportado los resultados de la efectividad y seguridad de los iCDK4/6 en pacientes con cáncer de mama avanzado en contextos de “vida-real”, pocos han descrito tales variables en pacientes hispanas tratadas en centros de salud de Latinoamérica. Dada la heterogeneidad del cuidado de salud de las pacientes con cáncer de mama en los diversos países de la región y la diversidad de cuidados disponibles en las atenciones público y privadas de estos países, consideramos que nuestros hallazgos son relevantes, por cuanto ilustran los resultados obtenidos en el sistema de salud pública de Costa Rica, el cual adquirió ambos fármacos en pro de las pacientes candidatas desde el año 2022. Por tanto, el presente análisis confirma la efectividad y seguridad

de sendas terapias en el contexto clínico diario –“de vida real” – de un hospital costarricense, el cual dista del entorno controlado de los ensayos clínicos fase III en los que se basaron los tomadores de decisión para la implementación de estas estrategias terapéuticas.

Además, la mayoría de las pacientes recibió palbociclib como iCDK4/6, por lo que la representatividad de pacientes con ribociclib fue baja y, por ende, los estimados calculados fueron más imprecisos para este subgrupo. De forma similar, es relevante señalar que la conformación de los grupos de pacientes que recibieron palbociclib o ribociclib no fue aleatoria y obedeció a la decisión de cada especialista, por lo que la comparación realizada debe ser valorada tomando en consideración posibles variables confusoras que modifiquen el verdadero efecto de cada tratamiento sobre las variables de eficacia y seguridad recopiladas. Al respecto cabe señalar que no hay ensayos clínicos fase III que comparen ambos iCDK4/6 y, que diversos estudios han generado resultados contradictorios sobre la superioridad de un agente sobre otro.^{15,24}

Finalmente, al ser un estudio de “vida real” los manejos terapéuticos y el informe de progresión o toxicidad quedaron a discreción de cada médico tratante, sin un protocolo de seguimiento o cuidado específico, por lo que puede existir un sesgo de información relevante. No obstante, reflejan la realidad de la atención sanitaria pública del hospital analizado y brindan un insumo relevante para la toma de decisiones clínicas y una retroalimentación para las personas implicadas en la atención de las pacientes con cáncer de mama avanzado.

Referencias

1. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast Cancer. 2021. *Lancet* 397:397:1750-1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3
2. 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; 32:1475-1495. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
3. Scott SC, Lee SS, Abraham J. Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Seminars Oncol* 2017; 44:385-394. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.01.006
4. Eggersmann T, Deggenhart T, Gluz O, Wuerstlein R, Harbeck N. CDK4/6 inhibitors expand the therapeutic options in breast cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *Biodrugs* 2019; 33(2): 125-135. DOI: 10.1007/s40259-019-00337-6
5. Finn RS, Martin M, Rugo H, Jones S, Im S, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1925-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1738-1748. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709
7. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1926-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa191114
9. Thomssen C, Lüftner D, Untch M, Haidinger R, Würstlein R, Harbeck N, et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus - Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel)* 2020; 15:82-95. DOI: 10.1159/000505957
10. Aparicio A, Guzman P, Morera M, Calvo Y, Obando M, Landaverde D, et al. The First Population-Level Description of Women Diagnosed With Invasive Breast Cancer in Costa Rica From 2008 to 2012: A Cross-Sectional Study. *Cancer Control* 2023; 30. DOI: 10.1177/10732748231193550
11. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022; 114. DOI: 10.1038/s41523-022-00479-x.
12. De Michele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1): 37. DOI: 10.1186/s13058-021-01409-8
13. Wilkie J, Schickli MA, Berger MJ, Lustberg M, Reinbolt R, Noonan A, et al. Progression-Free Survival for Real-World Use of Palbociclib in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2020; 20(1): 33-40. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.06.010. 29
14. Porte B, Carton M, Lerebours F, Brain E, Loirat D, Haroun L, et al. Real life efficacy of palbociclib and endocrine therapy in HR positive, HER2 negative advanced breast cancer. *Breast* 54, 303-310 (2020). DOI: 10.1016/j.breast.2020.11.008
15. Cejuela M, Gil-Torrvalvo A, Castilla MA, Domínguez-Cejudo MA, Falcón A, Benavent M, et al. Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24:8488. DOI: 10.3390/ijms24108488
16. Dajsakdipon T, Susirwatananont T, Wongkraisri C, Ithimakin S, Parinyanitkul N, Supavavej S, et al. Comparative effectiveness analysis of survival with first-line palbociclib or ribociclib plus AI in HR +/HER2- advanced breast cancer (CEPRA study): preliminary analysis of real-world data from Thailand. *BMC Cancer* 2024; 24, 1018. DOI: 10.1186/s12885-024-12765-x

17. Chen BF, Tsai YF, Chao TC, Lien PJ, Lin YS, Feng CJ, et al. Real-world experience with CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive metastatic and recurrent breast cancer: findings from an Asian population. *Clin Exp Med* 2024;24(1):185. DOI: 10.1007/s10238-024-01458-1
18. Coutinho-Almeida J, Silva AS, Redondo P, Pereira P, Ferreira A. CDK4/6 inhibitors and endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer: A real-world and propensity score-adjusted comparison. *Cancer Treat Res Commun* 2024; 40:100818. DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100818
19. Buller W, Pallan L, Chu T, Khoja L. CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer, a comparison of toxicity and efficacy across agents in a real-world dataset. *J Oncol Pharma Pract* 2023; 29:1825-1835. DOI: 10.1177/10781552231163121
20. Abdel-Razeq H, Sharaf B, Khater S, Baidoun HJ, Bani Hani H, Taqash A, et al. Clinical Outcomes of Patients Treated with Ribociclib in Combination with Aromatase Inhibitors or Fulvestrant for HR-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer, Real-World Data from a Low-Resourced Country. *Immunotargets Ther* 2024;13:501-512. DOI: 10.2147/ITT.S479153
21. Müller C, Kiver V, Solomayer EF, Wagenpfeil G, Neeb C, Blohmer J, et al. CDK4/6 Inhibitors in Advanced HR+/HER2 - Breast Cancer: a Multicenter Real-World Data Analysis. *Breast Care*. 2023;18:31-41. DOI: 10.1159/000527917
22. Tolaney SM, Punie K, Carey LA, Kurian AW, Ntalla I, Sjekloca N, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with HRD/HER2L metastatic breast cancer treated with chemotherapy in the United States. *ESMO Open* 2024;9:1-11. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103691
23. Di Maio M, Perrone F, Conte P. Real-world evidence in oncology: opportunities and limitations. *Oncologist* 2020; 25:e746-e752. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0647
24. Kappel C, Elliot MJ, Kumar V, Nadler MB, Desnoyeres A, Amir E. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy in advanced breast cancer. *Scientific Rep* 2024: 14:3129. DOI: 0.1038/s41598-024-53151-8