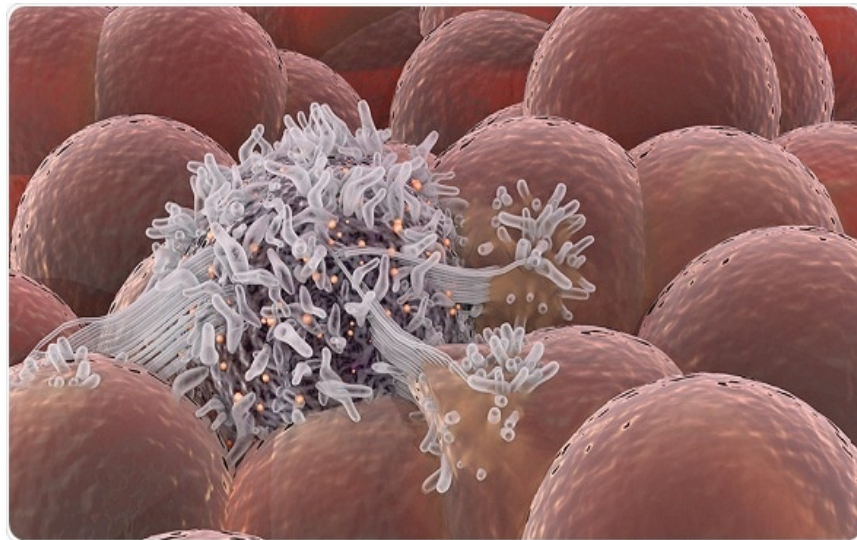


**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

***Factores pronósticos y estudio de supervivencia en el cáncer de mama luminal metastásico HER2 negativo***



*Autoras: Sofía Álvarez Ortiz*

*Ariadna Victoria Barbuzano Méndez*

*Tutores: Marta Llanos Muñoz*

*Isaac Ceballos Lenza*

**Facultad de ciencias de la salud, sección de Medicina.**

**Departamento de medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría.**

**Servicio de Oncología médica (CHUC)**

*La Laguna, 20 de junio de 2021.*

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>Justificación y objetivos.....</b>	<b>8</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>9</b>
<b>Población estudiada.....</b>	<b>9</b>
<b>Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>9</b>
<b>Variables analizadas.....</b>	<b>10</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>12</b>
<b>Análisis descriptivo de la población.....</b>	<b>12</b>
<b>Análisis de supervivencia.....</b>	<b>20</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>35</b>
<b>Limitaciones del estudio.....</b>	<b>40</b>
<b>Conclusiones del estudio.....</b>	<b>41</b>
<b>¿Qué he aprendido de este TFG?.....</b>	<b>42</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>42</b>

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de mama metastásico es una enfermedad con pronóstico variable, por lo que el estudio de sus factores pronósticos y predictivos es de especial relevancia.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo que incluye a los pacientes diagnosticados de cáncer de mama luminal metastásico o localmente avanzado tratados con hormonoterapia e inhibidores de CDK4/6 entre 2017-2021 en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

**Resultados:** Se obtuvo una mediana de supervivencia global (SG) de 3,26 años y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 21,39 meses. Mediana de SLP del perfil luminal B de 16 meses, del luminal A no alcanzada ( $p < 0,02$ ). Mediana de SLP de pacientes con recurrencias metastásicas de 17,47 meses, no alcanzada en metástasis de Novo ( $p < 0,03$ ). En función del ECOG, SLP en el grupo ECOG  $\leq 1$  de 29,4 meses frente a SLP en ECOG  $\geq 2$  de 4 meses ( $p < 0,001$ ). En función de la exposición previa a hormonas: SG en no expuestos de 3,3 años, hormonosensibles 2,98 años y hormono-resistentes 1,46 años ( $p < 0,05$ ). En pacientes sin descenso del Ca 15.3 a los 6 meses del tratamiento, SG de 2,98 años ( $p < 0,04$ ) y SLP de 13,76 meses ( $p = 0,057$  respecto al grupo en el que sí desciende).

**Conclusiones:** Factores de buen pronóstico en el cáncer de mama luminal avanzado (mayor SG y/o SLP): perfil luminal A, presentación metastásica de Novo/estadios locales avanzados en comparación con recidivas tumorales, ausencia de exposición previa a tratamiento hormonal, ECOG  $\leq 1$ , descenso del Ca15.3 a los 6 meses y mantenimiento del beneficio clínico durante más de un año desde el inicio del tratamiento. No se encuentran diferencias en función del inhibidor CDK 4/6, ni de la línea de tratamiento.

**Palabras clave:** cáncer de mama metastásico (CMM), luminal, HER2 negativo, factores pronósticos, hormonoterapia, inhibidores de CDK4/6.

## Abstract

**Introduction:** Metastatic breast cancer is a disease with a variable prognosis, so the study of its prognostic and predictive factors is of special relevance.

**Methods:** Retrospective observational study that includes the patients diagnosed with metastatic luminal breast cancer or advanced local tumor treated with hormone therapy and CDK4/6 inhibitors during 2017-2021 at Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

**Results:** It was obtained a median overall survival (OS) of 3,26 years and a progression free survival (PFS) of 21,39 months; median PFS of Luminal B of 16 months, median PFS of Luminal A not reached ( $p < 0,02$ ). Median PFS of patients with metastatic recurrence of 17,47 months, not reached in the Novo metastatic disease ( $p < 0,03$ ). According to ECOG, PFS of group with  $ECOG \leq 1$  of 29,4 months versus a PFS of 4 months in  $ECOG \geq 2$  ( $p < 0,001$ ). According to previous endocrine treatment: OS of not exposed 3,3 years, hormone-sensitive 2,98 years and hormone-resistant 1,46 years ( $p < 0,05$ ). In patients without a decrease of Ca 15.3 at 6 months from the beginning of the treatment, OS of 2,98 years ( $p < 0,04$ ) and PFS of 13,76 months ( $p = 0,057$  in regard to the group of decrease of Ca 15.3).

**Conclusions:** prognostic factors in luminal metastatic breast cancer (better OS and/or PFS): the novo metastatic disease or locally advanced disease versus metastatic recurrence, the absence of previous endocrine treatment,  $ECOG \leq 1$ , decline of Ca15.3 at 6 months from the start of the treatment, and maintenance of clinical benefit for more than a year from the start of the treatment. No differences were found between CDK4/6 inhibitors nor between the lines of treatment.

**Keywords:** metastatic breast cancer (CMM), luminal, HER2 negative, prognostic factors, endocrine treatment, CDK4/6 inhibitors.

## Introducción

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres en todo el mundo <sup>(1)</sup>. En el año 2020, se estima que se diagnosticaron a nivel global 2.3 millones de casos, lo que representa el 29% de todos los cánceres en mujeres. Se trata de la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres, con aproximadamente 685.000 muertes a nivel global <sup>(1,2)</sup>. Solo en España se diagnostican 26.730 casos nuevos cada año, siendo responsable de aproximadamente 6.477 muertes anuales <sup>(3)</sup>. Aproximadamente al 5-6% de las pacientes con cáncer de mama se les detectan metástasis al diagnóstico (con una mediana de edad de 65 años) mientras que un porcentaje mucho mayor (30%) progresan de enfermedad localizada a diseminación metastásica <sup>(1)</sup>.

El cáncer de mama puede ser clasificado en tres subgrupos moleculares dependiendo de la expresión de receptores hormonales de estrógenos y/o de progesterona, con positividad para ellos los luminales A y B, así como de la expresión del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los tumores con receptores hormonales y HER2 negativo constituyen el grupo de tumores triple negativo <sup>(4)</sup>.

La mediana de supervivencia global (SG) en el cáncer de mama luminal metastásico es aproximadamente de 36 meses, variando en función de diferentes factores, siendo mayor en los tumores luminales HER2 negativos <sup>(1,5,6)</sup>. Las metástasis más frecuentes son las óseas, seguidas de las viscerales en órganos como pulmón, hígado o pleura <sup>(1)</sup>. Las pacientes con metástasis exclusivamente óseas representan un subgrupo con características específicas, observándose mayor supervivencia que en otras localizaciones metastásicas, pero también asociando un aumento de la morbilidad por dolor, fracturas patológicas y compresiones medulares <sup>(7)</sup>.

## Factores pronósticos y predictivos

El cáncer de mama metastásico (CMM) es una enfermedad con una presentación muy heterogénea, donde el pronóstico puede verse afectado por muchos factores como la edad, raza, tamaño y carga tumoral, localización metastásica, características genóticas, fenotípicas o tratamientos previos <sup>(8)</sup>.

Los **factores pronósticos**, presentes en el diagnóstico o durante el curso de la enfermedad metastásica, proporcionan información acerca del desenlace clínico independientemente del tratamiento empleado. Se consideran factores de buen pronóstico: intervalos libres de progresión  $\geq 2$  años desde el tumor primario, las metástasis óseas, linfáticas o de pared torácica, el subtipo luminal A y la expresión de receptores hormonales positivos, teniendo mayor supervivencia las pacientes con positividad para ambos receptores hormonales<sup>(5)</sup>. Por el contrario, se consideran factores de peor pronóstico, con menor supervivencia global (SG) y/o supervivencia libre de progresión (SLP), las metástasis hepáticas, pulmonares, cerebrales y la carcinomatosis meníngea, la presencia de crisis viscerales, los tumores triple negativo, la evidencia de pérdida de peso y un “performance status” (PS) bajo<sup>(5)</sup>. También se ha relacionado la presencia de células tumorales circulantes con aumentos significativos del riesgo de progresión y de la mortalidad, aunque su aplicabilidad clínica está en discusión, por lo que no se recomienda su determinación rutinaria<sup>(1)</sup>. Una edad menor de 35 años se ha establecido como factor de mal pronóstico en el cáncer en estadios precoces, sin embargo, no está clara su validez en los casos de recidivas metastásicas<sup>(5)</sup>. También se ha propuesto como factor pronóstico la elevación de marcadores tumorales. El Ca 15.3 y el Ca 27.29 pueden predecir la aparición de síntomas o recurrencia con 5 o 6 meses de antelación y aunque el CEA (antígeno carcinoembrionario) se eleva con menos frecuencia, su elevación junto con la del Ca 15.3 se ha asociado peor pronóstico<sup>(1)</sup>.

Por otra parte, los **factores predictivos** informan acerca de la probabilidad de respuesta ante un determinado tratamiento<sup>(5)</sup>. La expresión de receptores hormonales en el tejido tumoral es un importante factor tanto pronóstico como predictivo de respuesta a terapia endocrina, permitiendo la selección de pacientes con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento hormonal. De forma similar, el HER2 constituye un factor predictivo fundamental, encontrándose sobreexpresado en el 20% de las pacientes con cáncer de mama y constituyendo una diana terapéutica muy importante<sup>(1)</sup>. La evidencia actual sugiere que es recomendable evaluar la expresión de estos receptores también en el tejido metastásico, dado que existe una discordancia entre el tumor primario y las metástasis de hasta el 13-30 % de los casos (3-5% para el HER2). Entre otros factores predictivos se encuentran las mutaciones del gen BRCA y la expresión del PDL1, de especial relevancia en el subtipo triple negativo<sup>(1,5)</sup>.

## Tratamiento del CMM

El CMM es considerado una enfermedad incurable. Sin embargo, la supervivencia ha aumentado desde la introducción del tratamiento hormonal, tanto en monoterapia, como en combinación con otros tratamientos dirigidos. El tratamiento hormonal en pacientes postmenopáusicas se realiza con inhibidores de la aromatasas (anastrozol, letrozol y exemestano) o con antagonistas/moduladores selectivos de los receptores de estrógenos como el tamoxifeno o el fulvestrant <sup>(4)</sup>. En pacientes premenopáusicas con CMM luminal, se recomienda la supresión de la función ovárica, mediante la doble anexectomía o el uso continuado de agonistas de la LH-RH, en combinación con otro tratamiento endocrino (inhibidores de la aromatasas, tamoxifeno o fulvestrant) <sup>(1,3)</sup>. La elección del tratamiento hormonal en cada paciente se debe individualizar, teniendo en cuenta si son metastásicas “de Novo” o si ya han llevado terapia endocrina previamente, evaluando el intervalo libre de enfermedad y la respuesta al tratamiento hormonal. Las pacientes con CMM luminal tratadas con quimioterapia tienen menor SLP que aquellas que reciben tratamiento hormonal, con medianas de SLP de aproximadamente 6 y 10 meses respectivamente. <sup>(3)</sup>

En los últimos años, uno de los avances de mayor relevancia ha sido la aprobación de los inhibidores de ciclinas dependientes de kinasas 4 y 6 (CDK 4/6), Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib <sup>(9)</sup>. Las CDK 4/6 y la proteína del retinoblastoma (RB1) forman un complejo que resulta determinante para la proliferación celular, de forma que esta vía, inducida por la señalización estrogénica, suele estar alterada en células cancerígenas. Los inhibidores de las CDK 4/6 interrumpen el funcionamiento del complejo CDK 4/6-RB1, originando la detención del ciclo celular y promoviendo la apoptosis <sup>(9,10)</sup>. Los estudios realizados con los inhibidores de CDK4/6 han demostrado que su combinación con inhibidores de la aromatasas o con fulvestrant (de elección en pacientes que progresaron con tratamiento hormonal), mejora de forma significativa la SLP frente a la alcanzada con tratamiento hormonal en monoterapia, aumentándola aproximadamente en 10 meses. Se observa este aumento de la SLP en todos los subgrupos clínicos, independientemente de la edad, el estado menopáusico, la sensibilidad previa a hormonas o la afectación visceral <sup>(3)</sup>. Además, en el caso del Ribociclib y del Abemaciclib, también se ha observado un aumento de la SG <sup>(9)</sup>.

Respecto a la toxicidad, la combinación de inhibidores CDK4/6 con hormonoterapia es generalmente mejor tolerada que la quimioterapia. Sin embargo, entre los efectos adversos más

frecuentes destaca la neutropenia, frecuentemente asociada al uso de Palbociclib y Ribociclib. Este último también se ha asociado a hepatotoxicidad y a prolongación del intervalo QT, mientras que el Abemaciclib ha presentado mayor toxicidad gastrointestinal <sup>(9)</sup>. Debido al aumento de la SLP y al mejor perfil de toxicidad, las guías oncológicas internacionales establecen como tratamiento de primera línea del CMM luminal, la combinación de hormonoterapia con inhibidores de CDK4/6, recomendando retrasar la quimioterapia hasta la aparición de resistencias al tratamiento hormonal o de crisis viscerales <sup>(4, 6, 3)</sup>.

## **Justificación**

A pesar del progreso en la investigación del CMM y del desarrollo de nuevas terapias dirigidas, continúan existiendo muchos aspectos a resolver. A día de hoy sigue siendo un reto la elaboración de predicciones individualizadas acerca del pronóstico de la enfermedad.

Los inhibidores de CDK4/6 aún no han sido comparados directamente entre sí en ensayos clínicos aleatorizados, de forma que no se ha demostrado la superioridad en la SLP de alguno de ellos frente a los otros. No está claro cuál debe ser el esquema de secuenciación, ni las posibles diferencias entre el tratamiento en primera o segunda línea. Tampoco se ha esclarecido el efecto que pueden tener estos fármacos sobre la biología tumoral o tratamientos posteriores, ni su aplicabilidad en otros subtipos de cáncer de mama <sup>(9)</sup>. Además, no se ha demostrado que haya una correlación entre la SG y la SLP <sup>(1)</sup>. Por otra parte, hay una carencia de biomarcadores que orienten acerca del beneficio clínico del uso de los inhibidores de CDK4/6. Actualmente, el único biomarcador validado es la expresión del receptor de estrógenos <sup>(9)</sup>.

La supervivencia de las pacientes con CMM se ve afectada por diferentes factores pronósticos y predictivos, por lo que la identificación de estos factores en relación a la supervivencia es de especial relevancia.

## **Objetivos**

El objetivo de este estudio será analizar diferentes factores clínicos y/o biológicos descritos en pacientes con cáncer de mama luminal metastásico o localmente avanzado, evaluando su influencia en la supervivencia como posibles factores pronósticos y predictivos de la enfermedad.



## **Objetivo primario**

Evaluar la SLP y SG en función de los receptores hormonales y el perfil luminal A/B, la presentación de la enfermedad (pacientes con metástasis de Novo frente a recurrencias), puntuación en la escala ECOG, la carga tumoral, los tipos y localizaciones metastásicas, y la sensibilidad y exposición previa a tratamiento hormonal.

## **Objetivos secundarios**

- Evaluar la SLP y SG en función del tratamiento en primera o segunda línea con inhibidores de CDK4/6 y hormonoterapia.
- Evaluar las diferencias en la SLP y SG con los diferentes inhibidores de CDK4/6: Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib.

## **Material y métodos**

### **Diseño y población de estudio**

Se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyó a los pacientes diagnosticados de cáncer de mama luminal metastásico o localmente avanzado, tratados con hormonoterapia e inhibidores de CDK4/6 en últimos 4 años (2017-2021) por el servicio de oncología médica del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). El estudio ha sido aprobado por el comité ético del CHUC.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron en el estudio a todos los hombres y mujeres diagnosticados de cáncer de mama luminal metastásico o en estadio localmente avanzado irreseccable, que recibieron tratamiento con hormonoterapia e inhibidores de CDK4/6 dentro de indicación. Se seleccionó a una población con similares esquemas de tratamiento con el fin de evitar que distintas terapias fueran un factor confusor en el estudio de factores pronósticos.

Se excluyeron a pacientes con cáncer de mama luminal metastásico HER2 positivo y a las pacientes que recibieron terapia hormonal e inhibidores de CDK4/6 en líneas posteriores a la primera o segunda línea tras el diagnóstico metastásico.

Tras aplicar criterios de inclusión, se seleccionaron 106 pacientes. Tras los criterios de exclusión, se descartaron 15 pacientes mujeres, quedando en el estudio 89 pacientes mujeres y 2 pacientes hombres, procedentes de un muestreo incidental.

## Variables estudiadas

La recogida de datos se realizó a partir de la revisión de historias clínicas, analíticas e informes de anatomía patológica y de consejo genético, obtenidas del sistema informático del HUC (SAP). Para asegurar la confidencialidad de los pacientes se creó una base de datos anonimizada y se codificaron las variables en el programa IBM SPSS Statistics Software, versión 25.0. Se recogieron las siguientes variables:

- Sexo: mujer o hombre.
- Fecha de nacimiento.
- Estado menopáusico al diagnóstico.
- Fecha de diagnóstico de enfermedad localizada y metastásica.
- Diagnóstico anatomopatológico del tumor local: carcinoma ductal infiltrante (CDI), carcinoma lobulillar (CL), mixto (CDI y CL) y otros.
- Estadío tumoral al diagnóstico local: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV.
- Escala ECOG “Eastern Cooperative Oncology Group”<sup>(13)</sup> al diagnóstico de metástasis.
- Expresión de receptor de estrógenos y de progesterona en tumor local y en tejido metastásico, según el algoritmo de Allred<sup>(14)</sup>:
- Expresión de Ki67 en tumor local y en tejido metastásico (<10%, 10-20%, >20%).
- Perfil Luminal: A/B en función de su expresión de receptores hormonales y ki67.
- Mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 y PI3K.
- Marcadores tumorales: CEA y Ca15.3 al debut metastásico y a los 6 meses tras el inicio de tratamiento.
- Presentación de enfermedad metastásica:
  - Metástasis de Novo.
  - Recidiva local y a distancia.
  - Recidiva únicamente a distancia
  - Local avanzado.
- Número de sitios metastásicos: 1, 2, 3 o >3.
- Metástasis viscerales:
  - Pulmonares.
  - Hepáticas.
  - Pulmonares y hepáticas.
  - Pulmonares, hepáticas y otros.
  - Cerebrales.
  - Pleurales.
  - Pleurales y Pulmonar.
  - Pleurales y hepáticas.
  - Peritoneales.
  - Pleurales y peritoneales.

- Metástasis no viscerales:
  - Óseas: únicas, oligometastásicas, múltiples.
  - Ganglionares.
  - Letálides.
  - Óseas y otros.
  - Otros (Ej: musculares)
- Quimioterapia previa al diagnóstico metastásico:
  - AC (Adriamicina y ciclofosfamida) o FAC (5-Fluorouracilo, Adriamicina y ciclofosfamida).
  - AC y Taxanos
  - Otras combinaciones
- Hormona en adyuvancia:
  - Tamoxifeno.
  - Inhibidores de la aromatasa (Letrozol, Anastrozol y Exemestano)
  - Cambios entre inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno.
  - Cambios entre inhibidores de la aromatasa y fulvestrant.
- Fecha de finalización de hormona en adyuvancia.
- Fecha de inicio de tratamiento de 1ª o 2ª línea tras el diagnóstico metastásico.
- Quimioterapia de 1ª línea tras el diagnóstico metastásico.
- Hormonoterapia en 1ª y 2ª línea: letrozol, anastrozol, exemestano, fulvestrant y tamoxifeno.
- Inhibidores de CDK 4/6 en 1ª y 2ª línea: Palbociclib, Abemaciclib y Ribociclib.
- Cambios o suspensiones de inhibidores de CDK4/6 por toxicidad.
- Máxima respuesta al tratamiento hormonal con inhibidores de CDK4/6 en 1ª y 2ª línea, según criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)<sup>(11)</sup>: Respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC), enfermedad estable (EE) y progresión (P).
- Mantenimiento del beneficio clínico en 1ª y 2ª línea: entre 6 meses-1 año o >1 año.
- Fecha de progresión tras 1ª y 2ª línea de tratamiento hormonal e inhibidores de CDK4/6.
- Tipo de progresión: progresión clínica-analítica, en el mismo órgano, en órgano distinto o ambos, progresión local y sin progresión.
- Estado de enfermedad en último contacto: RP, RC, EE o Progresión.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa IBM SPSS Statistics Software, versión 25.0. Se utilizaron tablas de frecuencias para la descripción de la población de estudio. Posteriormente se realizó el análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan Meier y el Log-rank test.

# Resultados

## Análisis descriptivo de la población

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	Tamaño muestral n=91	%	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	Tamaño muestral n=91	%
<b>Sexo</b>			<b>Perfil Luminal</b>		
Mujer	n= 89	97,8%	Luminal A	n=28	30,8%
Hombre	n=2	2,2%	Luminal B	n=63	69,2%
<b>Mediana Edad</b>			<b>Escala ECOG al Dx</b>		
Mujeres	63 años	-	ECOG 0	n=53	58,2%
Hombre	68 años	-	ECOG 1	n=24	26,4%
			ECOG ≥2	n=14	15,4%
<b>Estado hormonal (mujeres)</b>	<b>n=89</b>		<b>Estadio</b>		
Premenopáusicas	n=29	32,6%	I	n=10	11%
Postmenopáusicas	n=60	67,4%	II	n= 20	22%
			III	n= 22	24,2%
			IV	n= 36	39,6%
			Desconocido	n= 3	3,3%
<b>Subtipo histológico</b>			<b>Metástasis - Presentación</b>		
CDI	n=76	83,5%	Mx de Novo	n=36	39,6%
Ca.Lobulillar	n=11	12,1%	Recidiva a distancia	n=31	34,1%
Otros	n=4	4,4%	Recidiva local + distancia	n=18	19,8%
			Local avanzado	n=6	6,6%
<b>Gen BRCA</b>	<b>n=25</b>		<b>Número de sitios metastásicos</b>	<b>n=83</b>	
Mutaciones	n=4	16%	1	n=44	53%
- Variante patogénica		- 8%	2	n=15	18,1%
- V. significado incierto		- 8%	3	n=16	19,3%
No mutado	n=21	84%	>3	n=8	9,6%
<b>Gen PI3K</b>	<b>n=18</b>				
Sí mutado	n=6	33,3%			
No mutado	n=12	66,7%			
<b>Receptores Estrógenos</b>	<b>n=72 (+)</b>		<b>Metástasis visceral</b>	<b>n=37</b>	<b>40,7%</b>
intensamente positivos (7-8)	n=59	64,8%	Pulmonares	n=11	29,7%
moderadamente positivos (5-6)	n=10	11%	Pulmonares y hepáticas	n=6	16,2%
débilmente positivos (3-4)	n=3	3,3%	Pleurales	n=5	13,5%
desconocido	n=19	20,9%	Pulmonares, hepáticas + otros	n=5	13,5%
			Hepáticas	n=4	10,8%
			Hepática y pleural	n=2	5,4%
			Cerebral	n=1	2,7%
			Pleural y pulmonar	n=1	2,7%
			Peritoneales	n=1	2,7%
			Peritoneal y pleural	n=1	2,7%
<b>Receptores progesterona</b>	<b>n=55 (+)</b>		<b>Metástasis NO visceral</b>	<b>n=77</b>	<b>84,6%</b>
intensamente positivos (7-8)	n=23	25,3%	Óseas	n=32	41,6%
moderadamente positivos (5-6)	n=17	18,7%	-Única	-n=4	-12,5%
débilmente positivos (3-4)	n=15	16,5%	-Oligometastásica	-n=6	-18,8%
negativo (0-2)	n=17	18,7%	-Múltiples óseas	-n=22	-68,7%
desconocido	n=19	20,9%	Óseas y otros	n=34	44,1%
			Ganglionar	n=6	7,8%
			Cutánea - letálide	n=5	6,5%
<b>Marcador proliferación Ki67</b>	<b>n=40</b>				
>20%	n=20	50%			
10-20%	n=10	25%			
<10%	n=10	25%			

Figura 1: Tabla resumen de características de la población a estudio

En el estudio se incluyeron 91 pacientes, 89 mujeres y 2 hombres. La mediana de edad fue de 63 años entre las mujeres y de 68 años en los hombres. Las mujeres se clasificaron según su estado hormonal al diagnóstico en premenopáusicas el 32,6 % (n=29) y postmenopáusicas el 67,4 % (n=60).

El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) representando el 83,5 % (n= 76) de los diagnósticos anatomopatológicos. El 12,1% (n=11) de

las biopsias fueron carcinomas lobulillares y el 4,4% (n=4) fueron clasificados como otros subtipos histológicos.

Se recogieron las mutaciones en los genes BRCA germinal y PI3K. El BRCA fue analizado en 25 pacientes que presentaban criterios de riesgo familiar, encontrándose mutaciones en el 16% (n=4) de los casos analizados, con un 8% (n=2) de variantes patogénicas y otro 8% (n=2) de mutaciones de significado incierto. El PI3K fue analizado en 18 pacientes, presentándose mutado en el 33,3% (n=6) de los casos.

## **Receptores hormonales**

Respecto a la expresión de los receptores hormonales al diagnóstico de enfermedad avanzada, se observó positividad para el receptor de estrógenos en el 79,1% de los casos (n=72), clasificándose como intensamente positivos (puntuación 7-8) el 64,8% de los pacientes (n=59), como moderadamente positivos (puntuación 5-6) el 11% (n=10) y como débilmente positivos (puntuación 3-4) el 3,3% de los pacientes (n=3). En el 20,9 % (n=19) restante, los pacientes presentaron positividad para el receptor de estrógenos al diagnóstico local, pero su expresión al diagnóstico de enfermedad avanzada se clasificó como desconocida al no disponer de biopsia de tejido metastásico.

En cuanto a los receptores de progesterona al diagnóstico metastásico o localmente avanzado, se observó positividad para el 60,5% del total de la muestra (n=55) y negatividad para el 18,7 % (n=17). Al igual que en los receptores de estrógenos, en el 20,9% de los pacientes (n=19), su expresión en estadios avanzados fue desconocida. Se clasificaron como intensamente positivos (puntuación 7-8) el 25,3% de los pacientes (n=23), moderadamente positivos (puntuación 5-6) el 18,7% (n=17) y débilmente positivos (puntuación 3-4) el 16,5% de los casos (n=15).

Posteriormente, se analizó el cambio en la positividad de los receptores hormonales de estrógenos y progesterona al diagnóstico de metástasis o localmente avanzado respecto a su expresión en el diagnóstico local. En el 53,1% de los casos (n=26), no pudieron analizarse los cambios al no figurar biopsias de tejido metastásico o por desconocimiento del estado inicial de los receptores. De los 49 pacientes analizados, se observó que para los receptores de estrógenos se mantuvo la positividad en el 65,2 % de los casos (n=15) mientras que aumentó en el 17,4 % (n=4) y disminuyó en el otro 17,4% de pacientes (n=4). Para los receptores de

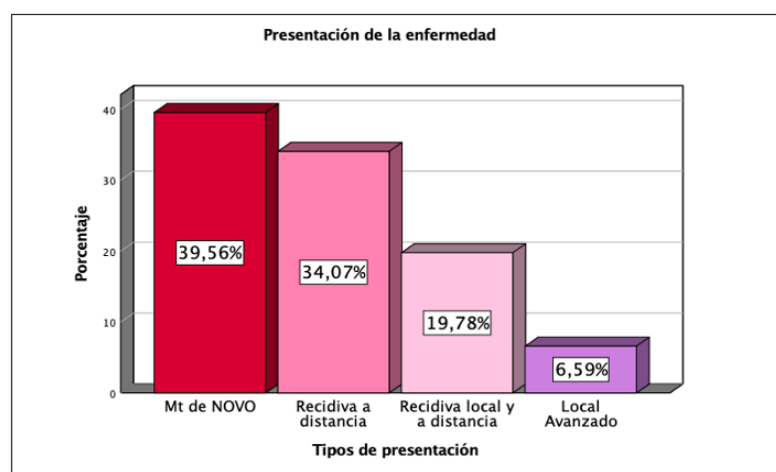
progesterona, se observó que se mantuvo la positividad en el 34,8 % (n=8) de los pacientes, aumentó en el 26,1% (n=6) y disminuyó en el 39,1% (n=9) de los casos.

Por otra parte, en el 44% de los pacientes (n=40) se recogió el ki67 como índice/marcador de proliferación tumoral, figurando como desconocido en el 56% restante (n=51). Se observó un índice >20% en el 50% de los pacientes analizados (n=20), entre el 10-20% en el 25% de los casos (n=10) y un índice <10% en el 25% de los pacientes (n=10).

Se clasificaron a los pacientes según el subtipo molecular. Los pacientes con receptores hormonales débil o moderadamente positivos y un índice ki67 alto, se consideraron perfil luminal B, constituyendo el 69,2% (n=63) de la muestra, mientras que el 30,8% (n=28) de los pacientes se clasificaron como luminal A, al expresar receptores hormonales intensamente positivos y ki67 <10%.

### Estadio al diagnóstico y presentación de la enfermedad

En cuanto al estadio al primer diagnóstico, el grupo mayoritario fue el de pacientes con estadio IV, representando el 39,6% (n= 36) de la muestra. Seguido en frecuencia, se diagnosticaron en estadio III el 24,2% de los pacientes (n=22), en estadio II un 22 % (n=20) y en estadio I un 11% (n=10). En un 3,3 % de los casos (n=3) el estadio al diagnóstico se clasificó como localizado (I, II o III) pero sin incluirse en ningún subgrupo por falta de datos en la historia clínica.



**Figura 2:** Presentación de la enfermedad avanzada.

Respecto a la presentación de la enfermedad, un 60,4% (n=49) de las pacientes progresaron desde estadios precoces frente a un 39,6% (n=36) que debutaron con metástasis

de Novo. Un 6,6% (n=6) se diagnosticaron con tumores irresecables localmente avanzados. Las pacientes que progresaron desde estadios precoces, lo hicieron en un 34,1% (n=31) con recidivas a distancia (n=31), y en un 19,8% (n=18) con recidiva tanto local como a distancia.

### **Localización metastásica**

De los pacientes con metástasis a distancia, el 53% (n= 44) debutaron con una sola localización metastásica, el 18,1% (n= 15) con dos localizaciones, el 19,3 % (n=16) con tres localizaciones y el 9,6% (n=8) con más de tres sitios metastásicos.

El 40,7% de los pacientes analizados presentaron **metástasis viscerales** (n=37), observándose según la localización, metástasis pulmonares (29,7%), pulmonares y hepáticas (16,2%), pleurales (13,5%), pulmonares, hepáticas y otros (13,5%), hepáticas únicas (10,8%), pleurales y hepáticas (5,4%), cerebrales (2,7%), pleurales y pulmonares (2,7%), peritoneales (2,7%), y pleurales y peritoneales (2,7%).

Por otro lado, se observó que debutaron con **metástasis no viscerales** el 84,6% de los pacientes (n=77). Las metástasis más frecuentes fueron las óseas, presentes en el 72,5 % (n=66) de pacientes y presentándose como único sitio metastásico en el 41,6% (n=32) del total de la muestra. En los pacientes con enfermedad exclusivamente ósea, las metástasis se presentaron como múltiples óseas en el 68,7% (n=22), enfermedad oligometastásica en el 18,8% (n=6) y óseas únicas en el 12,5 % (n=4) de los casos. Se observaron otros tipos de metástasis no viscerales, incluyendo un 7,8 % de ganglionares (n=6) y un 6,5% de letálides (n=5).

Según el estado funcional que presentaron los pacientes al diagnóstico de enfermedad avanzada, se clasificaron en función de la escala ECOG. El 58,2% (n=53) presentaron un ECOG 0, seguidamente un 26,4% (n=24) un ECOG 1 y por último, el 15,4% (n=14) presentaron un ECOG mayor o igual a 2.

## Tratamientos recibidos

TRATAMIENTOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	Tamaño muestral n=91	%	TRATAMIENTOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	Tamaño muestral n=91	%
<b>Quimioterapia adyuvante/neoadyuvante</b>	-	-	<b>Tratamiento con inhibidores de CDK4/6</b>		
<b>Sí llevaron quimioterapia</b>	<b>n=41</b>	<b>83,7%</b>	1º Línea	n=70	76,9%
-AC + taxanos	n=32	65,3%	2º Línea	n=21	23,1%
-AC/FAC solos	n=4	8,2%			
-Otros	n=5	10,2%			
<b>No llevaron quimioterapia</b>	<b>n=8</b>	<b>16,3%</b>			
<b>Tipo de hormona en la adyuvancia</b>			<b>Combinaciones 1ºLínea Inh. de CDK4/6 + hormonas.</b>	<b>n=70</b>	-
Tamoxifeno	n=20	42,6%	<b>PALBOCICLIB</b>	<b>n=30</b>	<b>42,9%</b>
Inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol o exemestano)	n=16	34%	-Letrozol	n=21	70%
Switch (Inh aromatasa + tamoxifeno)	n=11	23,4%	-Fulvestrant	n=9	30%
<b>Sensibilidad a hormonas</b>			<b>RIBOCICLIB</b>	<b>n=24</b>	<b>34,3%</b>
<b>Durante tratamiento hormonal, adyuvancia</b>	<b>n=23</b>	<b>48,9%</b>	-Letrozol	n=18	75%
-Progresión <2 años del inicio	n=10	43,5%	-Fulvestrant	n=6	25%
-Progresión >2 años del inicio	n=13	56,5%	<b>ABEMACICLIB</b>	<b>n=16</b>	<b>22,9%</b>
<b>Tras la finalización del tratamiento hormonal</b>	<b>n=24</b>	<b>51,1%</b>	-Letrozol	n=12	75%
-Progresión <1 año tras fin adyuvancia	n=4	16,7%	-Fulvestrant	n=4	25%
-Progresión >1 año tras fin adyuvancia	n=20	83,3%			
<b>Combinaciones Inh. De CDK4/6 y hormonoterapia</b>			<b>Combinaciones 2ºLínea Inh. de CDK4/6 + hormonas.</b>	<b>n=21</b>	-
<b>PALBOCICLIB</b>	<b>n=48</b>	<b>52,7%</b>	<b>PALBOCICLIB</b>	<b>n=18</b>	<b>85,7%</b>
-Inh. Aromatasa	n=28	58,3%	-Letrozol	n=6	33,3%
-Fulvestrant	n=20	41,7%	-Fulvestrant	n=11	61,1%
<b>RIBOCICLIB</b>	<b>n=27</b>	<b>29,7%</b>	-Exemestano	n=1	5,6%
-Inh. Aromatasa	n=19	70,4%	<b>RIBOCICLIB</b>	<b>n=3</b>	<b>14,3%</b>
-Fulvestrant	n=8	29,6%	-Letrozol	n=1	33,3%
<b>ABEMACICLIB</b>	<b>n=16</b>	<b>17,6%</b>	-Fulvestrant	n=2	66,7%
-Inh. Aromatasa	n=12	75%	<b>ABEMACICLIB</b>	<b>n=0</b>	<b>0%</b>
-Fulvestrant	n=4	25%			

**Figura 3:** Tabla resumen de tratamientos recibidos.

De las pacientes que se diagnosticaron en estadios localizados, un 83,7% llevaron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (n= 41). El esquema quimioterápico más frecuente fue la combinación de Adriamicina y Ciclofosfamida (AC) junto con taxanos en un 65,3% de los casos (n=32), mientras que el 8,2% (n=4) llevaron combinaciones de doxorubicina y ciclofosfamida sin taxanos (AC o FAC) y un 10,2% (n=5) otras combinaciones de fármacos. Por otra parte, de las pacientes que llevaron tratamiento hormonal en adyuvancia, el 42,6% (n=20) se trataron con Tamoxifeno y el 34% (n=16) con Inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol o exemestano). Un 23,4% de pacientes (n=11) realizaron un cambio de la hormonoterapia, sustituyendo tamoxifeno por un inhibidor de la aromatasa al cambiar su estado hormonal de premenopáusica a postmenopáusica.

De las pacientes con tratamiento hormonal adyuvante, se observó que durante el tratamiento hormonal progresaron el 48,9 % (n=23), progresando a menos de dos años del



inicio de la hormona el 43,5 % (n=10) y a más de dos años del inicio el 56,5% (n=13). Por otra parte, el 51,1% (n=24) de pacientes expuestas a hormonas progresaron tras la finalización del tratamiento hormonal, un 16,7% (n=4) a menos de un año y un 83,3% (n=20) tras más de un año del fin de la adyuvancia.

### Tratamiento tras el diagnóstico de enfermedad avanzada

Del total de pacientes del estudio el 76,9 % (n=70) llevaron inhibidores de CDK 4/6 en combinación con tratamiento hormonal en primera línea de tratamiento, mientras que el 23,1% (n=21) llevaron la combinación en segunda línea. El 52,7% del total de pacientes (n=48) llevaron Palbociclib, de los cuales, se asoció tratamiento con inhibidores de la aromatasa en el 58,3% (n=28) de los casos y con fulvestrant en el 41,7% (n=20). Recibieron tratamiento con Ribociclib el 29,7% (n= 27) de los pacientes, combinándolo con inhibidores de la aromatasa en el 70,4% de los casos (n=19) y con Fulvestrant en el 29,6% (n=8). Por último, el 17,6 % (n=16) de pacientes fueron tratados con Abemaciclib, asociando inhibidor de la aromatasa el 75% (n=12) y fulvestrant el 25 % (n=4).

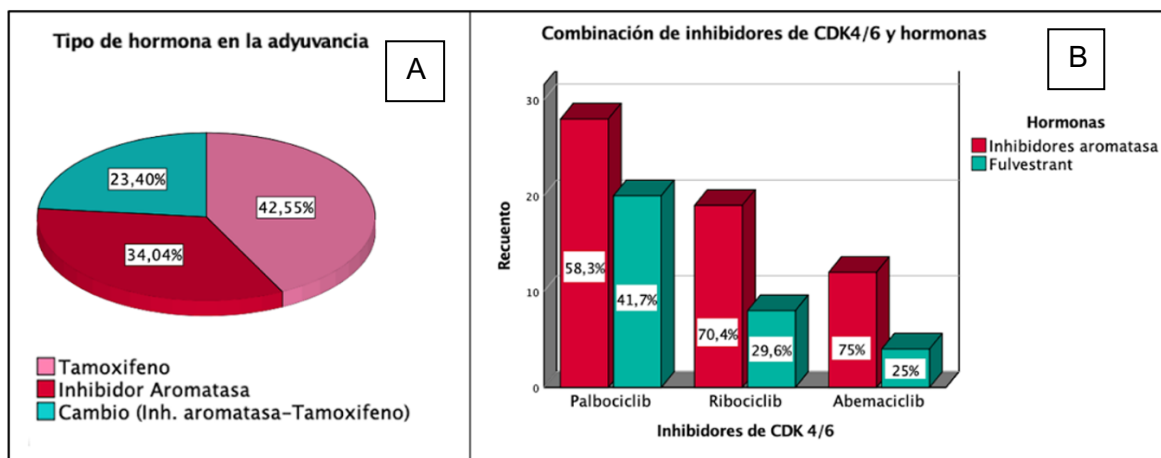


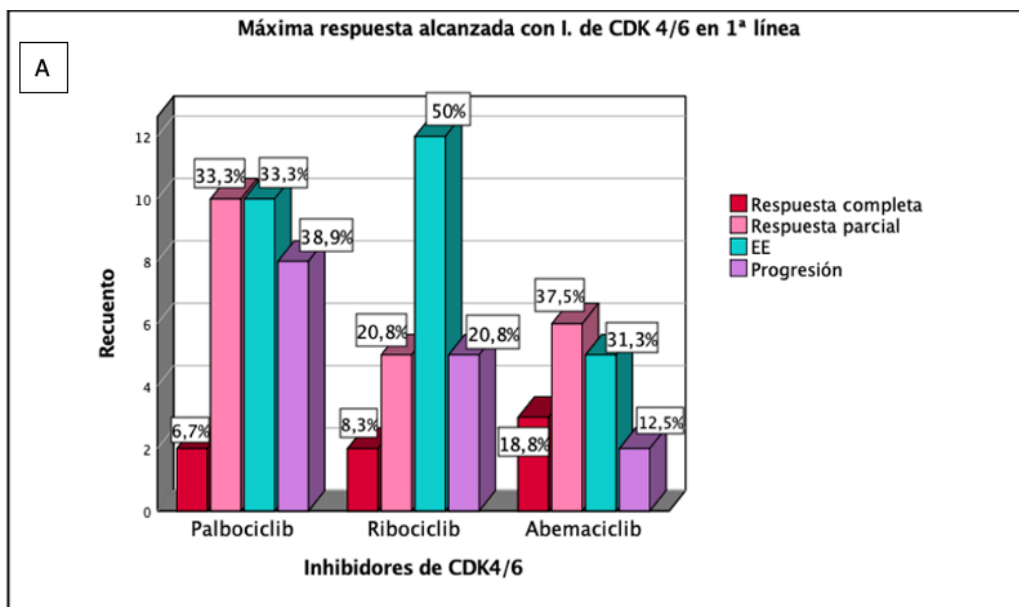
Figura 4: A) Hormonas en la adyuvancia. B) Combinación de inhibidores de CDK4/6 y hormonas.

### Líneas de tratamiento y respuesta a Inhibidores de CDK4/6

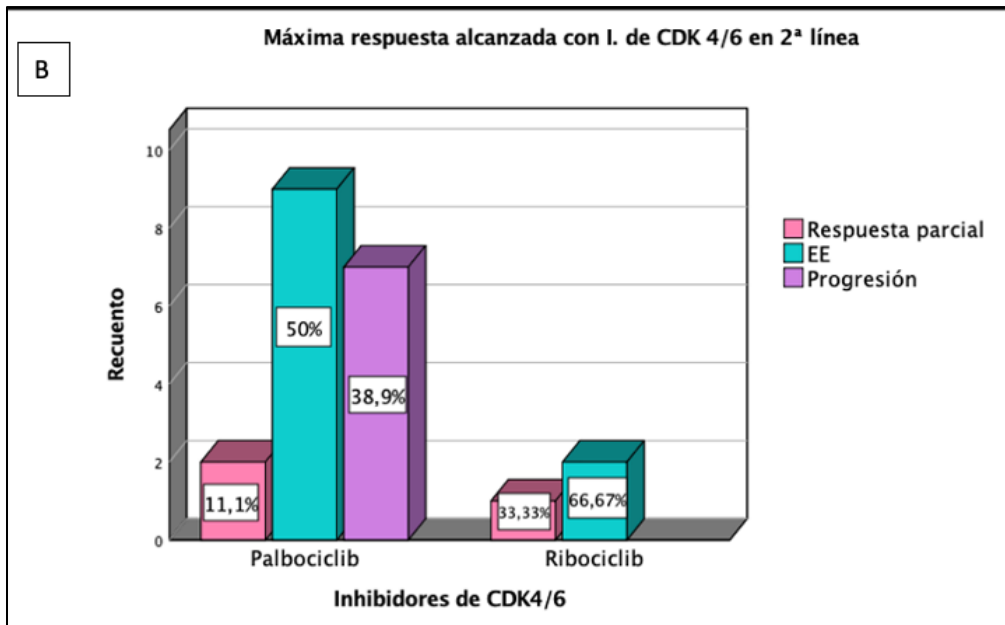
En función de las líneas de tratamiento, los pacientes en 1ª línea con I. CDK4/6 alcanzaron como máxima respuesta, según criterios RECIST, respuesta completa (RC) el 10% de los pacientes (n=7), respuesta parcial (RP) el 30% (n=21) y enfermedad estable (EE) el 38,6% de los pacientes (n=27). En el 21,4 % de los casos (n=15), los pacientes progresaron sin haber alcanzado enfermedad estable o respuesta al tratamiento. Por otra parte, los pacientes que recibieron inhibidores de CDK 4/6 en 2ª línea de tratamiento, alcanzaron respuesta parcial el 14,3% de casos (n=3) y enfermedad estable el 52,4 % (n=11). En 2ª línea no se alcanzó en

ningún caso respuesta completa y el 33,3% (n=7) de los pacientes progresaron sin alcanzar enfermedad estable ni respuesta al tratamiento. Se analizaron las respuestas alcanzadas en función del inhibidor de CDK 4/6:

- Tratamiento con **Palbociclib**: en 1ª línea fueron tratados 30 pacientes, observando un 6,7% (n=2) de RC, un 33,3% (n=10) de RP, un 33,3 % de pacientes con EE (n=10) y un 26,7% (n=8) de pacientes con progresión. En segunda línea se trataron 18 pacientes, ninguno presentó RC, alcanzaron una RP un 11,1% (n= 2), EE el 50% (n=9) y progresión un 38,9% (n=7) de los pacientes.
- Tratamiento con **Ribociclib**: en 1ª línea de tratamiento fueron tratados 24 pacientes, observando un 8,3% (n= 2) de RC, un 20,8% de RP (n=5), un 50% (n=12) de EE y un 20,8% (n=5) de pacientes que progresaron. En segunda línea se trataron 3 pacientes, alcanzando RP el 33,33% (n=1) y EE el 66,67% (n=2) de los pacientes.
- Tratamiento con **Abemaciclib**: la totalidad de los pacientes con Abemaciclib fueron tratados en 1ª línea (n= 16), observando un 18,8% (n= 3) de RC, 37,5 % (n=6) de RP, 31,3 % de (n=5) de EE y un 12,5% (n=2) de pacientes que progresaron sin evidenciarse respuesta al tratamiento.



**Figura 5:** Máxima respuesta alcanzada con inhibidores de CDK4/6 en 1ª línea.



**Figura 6:** Máxima respuesta alcanzada con inhibidores de CDK4/6 en 2º línea.

La tasa de control de enfermedad (TCE) o tasa de beneficio clínico (TBC)<sup>(12)</sup>, se definió como el porcentaje de pacientes cuyo tumor se reduce o permanece estable durante más de seis meses, constituyéndola la suma de la tasa de enfermedad estable, la de respuesta parcial y la de respuesta completa. Se analizaron las tasas de beneficio clínico obtenidas con cada inhibidor CDK4/6, así como el tiempo que se mantuvieron las respuestas:

- **Palbociclib:** TBC del 60,4% (n=29), manteniendo el beneficio clínico entre 6 meses y 1 año el 14,6% (n=7) y más de 1 año el 45,8% de los pacientes con Palbociclib (n=22).
- **Ribociclib:** TBC del 74% (n=20), manteniendo el beneficio entre 6 meses-1 año el 33,33% (n=9) y más de un año el 40,7% (n=11).
- **Abemaciclib:** TBC del 81,3 % (n=13), manteniendo el beneficio clínico entre 6 meses-1 año el 37,5% (n=6) y más de un año el 43,7% (n=7) de los pacientes.

Inh. de ciclinas CDK4/6	Tasa de beneficio clínico (TBC)	Mantenimiento 6 meses – 1 año	Mantenimiento >1 año
Palbociclib	<b>60,4%</b>	14,6%	45,8%
Ribociclib	<b>74%</b>	33,3%	40,7%
Abemaciclib	<b>81,3%</b>	37,5%	43,7%

**Figura 7:** Tabla resumen tasa de beneficio clínico en función del inhibidor de CDK4/6.

## **Marcadores tumorales**

Se analizaron los marcadores tumorales CEA y Ca 15.3 al diagnóstico de enfermedad avanzada (previo al inicio de tratamiento de primera/segunda línea), registrando su evolución tras seis meses del inicio del tratamiento hormonal con inhibidores de CDK4/6. De los pacientes analizados (n=77), se observó un descenso de los valores del Ca15.3 en el 50,6% de los pacientes (n=39), mientras que no descendió en el 49,4% restante (n=38). En el CEA se produjo un descenso del marcador en el 48,7% (n=38) de los pacientes analizados (n=78), frente a un 51,3% (n=40) que no descendieron. Por último, destacar que hubo valores perdidos porque los pacientes fallecieron antes de los seis meses o no se les realizó el control analítico en ese período de tiempo.

## **Toxicidad y suspensión de tratamientos**

Durante el tratamiento con I. de CDK4/6, se registraron 16 pacientes que manifestaron efectos adversos, obligando a la suspensión del tratamiento en 12 de ellos (13,2% de la muestra) por toxicidad cutánea, y al cambio de un I. CDK4/6 por otro en 4 pacientes (4,4% de la muestra). Los cambios realizados fueron de Palbociclib a Abemaciclib en el 3,3% (n=3) de los pacientes y de Ribociclib a Palbociclib en el 1,1% de los pacientes (n=1), realizando estos cambios por la aparición de neutropenia y toxicidad cutánea.

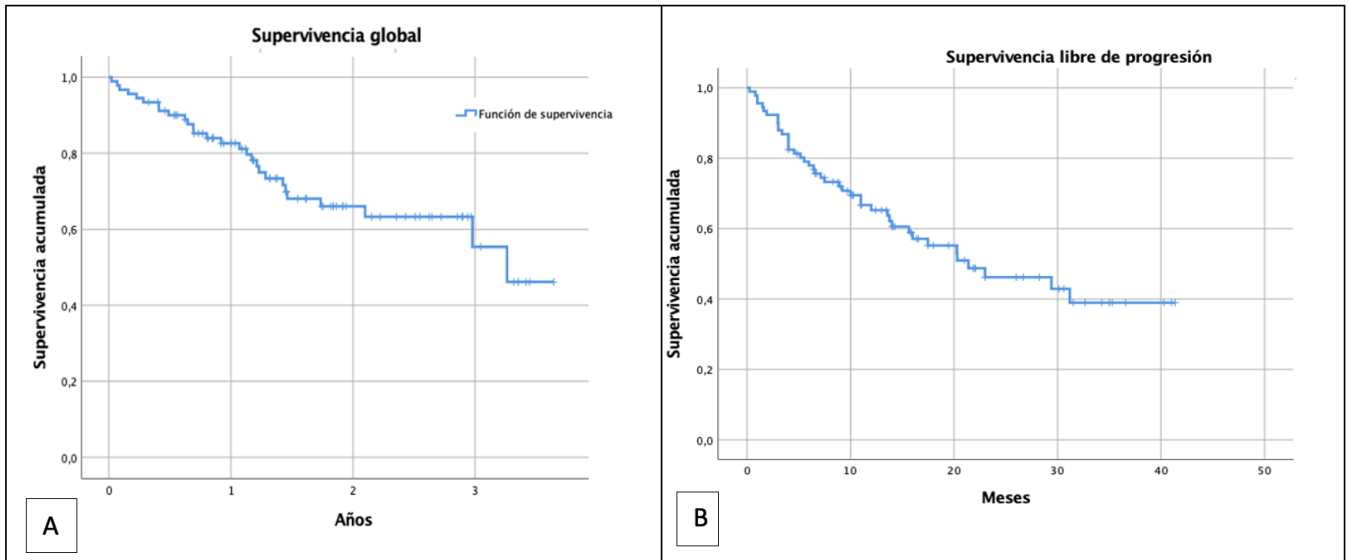
## **Análisis de supervivencia**

Para el análisis de supervivencia se definió como SG el período comprendido entre el comienzo de tratamiento con hormonoterapia e inhibidores de CDK4/6 en 1ª o 2ª línea, hasta la fecha de último contacto o fallecimiento. La SLP se definió como el período de tiempo entre el inicio de tratamiento en 1ª o 2ª línea hasta la fecha de progresión o último contacto en pacientes sin progresión.

## **Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)**

Respecto al análisis de la supervivencia global, se registraron en el período del estudio un total de 28 fallecimientos (30,8%) con una mediana de supervivencia de 3,26 años. Posteriormente se analizaron a los pacientes según su sexo, registrándose 27 fallecimientos en mujeres (30,3% del total de mujeres) y uno en hombres (50%). En mujeres se obtuvo una mediana de SG de 3,26 años, frente a 7,4 meses en hombres.

Por otra parte, del total de la muestra se estimó una mediana de SLP de 21,39 meses (IC 95% 9,60-33,17), con una tasa de SLP a los 2 años del 46,2%. En función del sexo, se registraron 41 progresiones en las mujeres con una SLP de 21,38 meses (IC 9,61-33,16) y una progresión en los hombres, con una mediana de SLP de 7,49 meses.

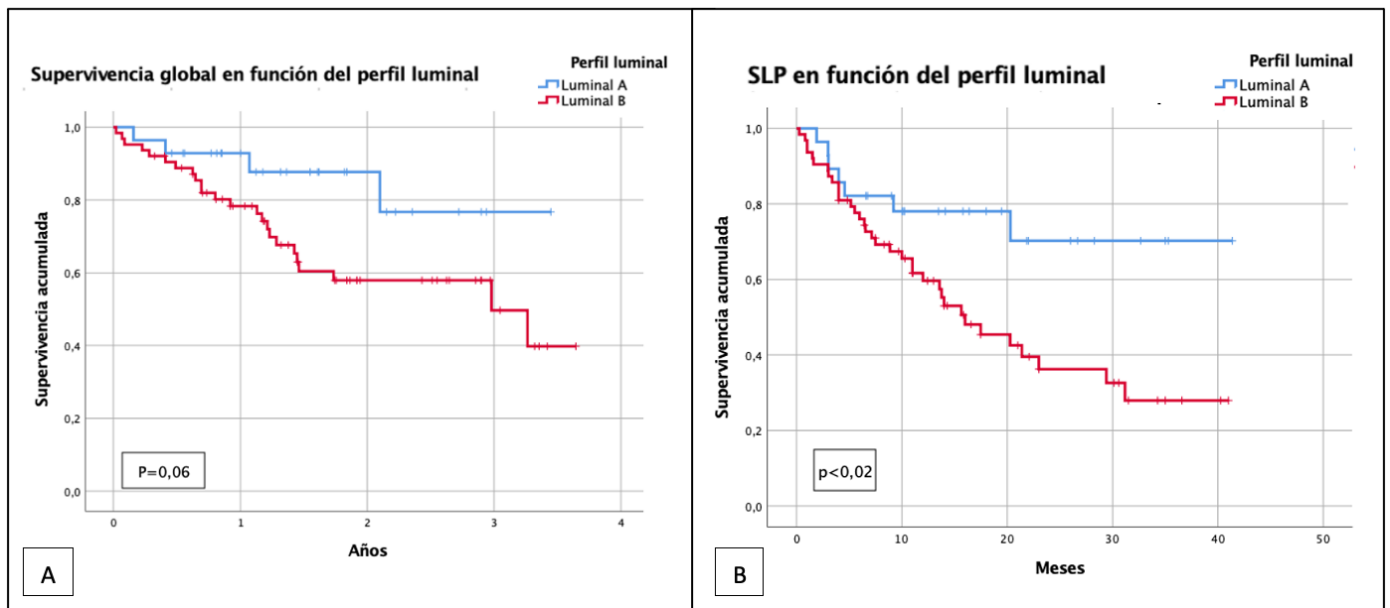


**Figura 8:** A) Supervivencia global - B) Supervivencia libre de progresión del total de la muestra.

### Supervivencia-perfil luminal

Se analizó la SG según el perfil luminal de los pacientes. De los 28 pacientes clasificados como luminal A, el 14,28% (n=4) fallecieron, no alcanzando la mediana de SG por falta de eventos, mientras que de los 63 pacientes luminales B, el 38,1% fallecieron (n=24), obteniendo una mediana de SG de 2,98 años (IC 95%: 1,37-4,58). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SG según el perfil luminal del tumor, pero sí una tendencia a la significación (p=0,06).

Por otra parte, también se analizó la SLP según el perfil Luminal. Se registró que progresaron el 55,55% (n=35) de las pacientes con perfil Luminal B, frente a un 25% (n=7) de las pacientes con perfil Luminal A. Por consiguiente, se obtuvo para el perfil Luminal B, una mediana de SLP de 16 meses (IC 95%: 8,95-23,04), no alcanzando la mediana para el perfil A por falta de eventos. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la SLP en función del perfil Luminal A/B de los pacientes (p<0,02).



**Figura 9:** A) Supervivencia global en función del perfil luminal - B) Supervivencia libre de progresión en función del perfil luminal.

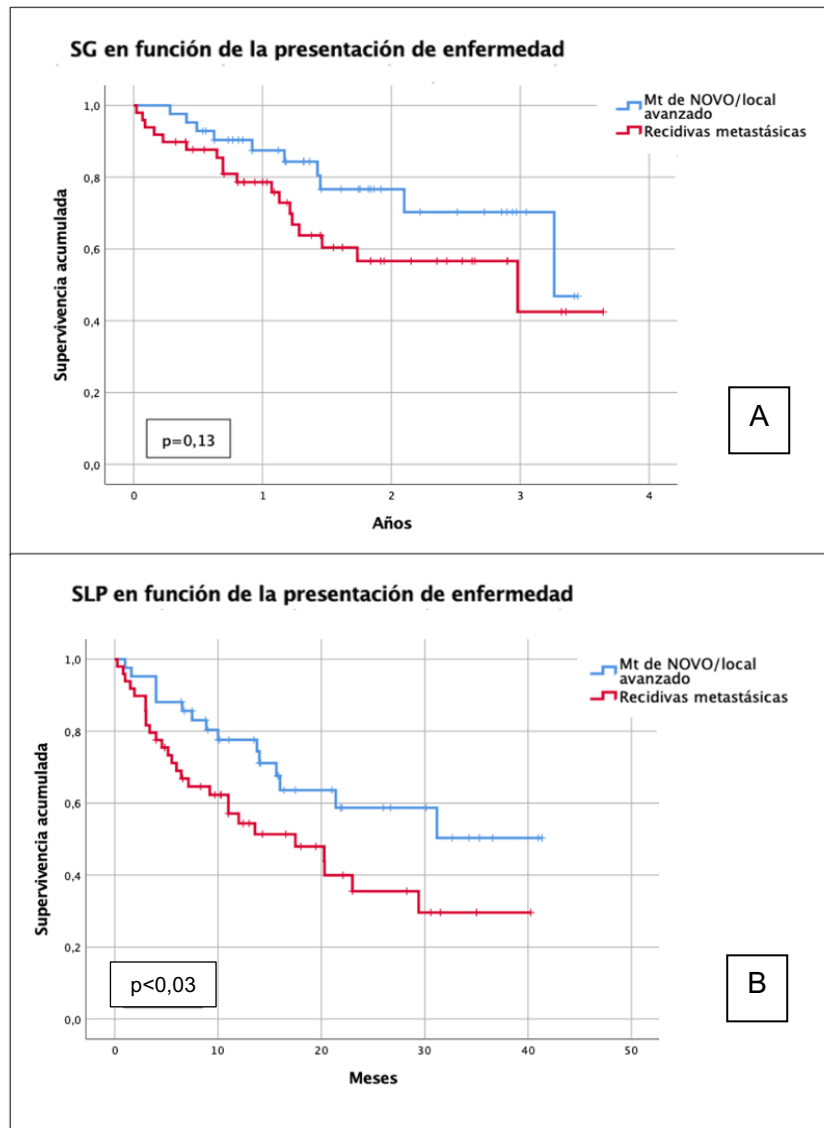
## Supervivencia-Pi3K

En el estudio se registraron 18 pacientes a los que se les había analizado las mutaciones en PI3K. Del grupo de pacientes con PI3K mutado (n=6), se registraron 3 progresiones (50%) pero ningún fallecimiento, obteniendo una mediana de SLP de 23 meses (IC 95% 11,67-34,33). En los pacientes con PI3K no mutado (n=12), se registraron 7 progresiones (58,3%) y 4 fallecimientos (33,3%), con una mediana de SLP de 7,49 meses (IC 95% 0-28,01). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la SLP ( $p=0,542$ ) aunque cabe destacar una diferencia numérica con mayor SLP en los pacientes con PI3K mutado. No se pudieron calcular estadísticas de la SG entre grupos al no producirse fallecimientos entre los pacientes con Pi3K mutado.

## Supervivencia-presentación de la enfermedad

Se analizó la supervivencia en función del momento diagnóstico y la forma de presentación de la enfermedad. En el grupo de pacientes diagnosticados de metástasis de Novo o de tumor localmente avanzado irresecable (n=42), se registraron 10 fallecimientos (23,8%), mientras que en el grupo de pacientes con tumor inicial localizado y posterior recidiva local y/o distancia (n=49) se registraron 18 fallecimientos (36,7%), obteniendo para este grupo una mediana de SG de 2,98 años (IC 95% 0,60-5,35). Por otra parte, respecto a la SLP, en las pacientes metastásicas de Novo/local irresecable se registraron 15 progresiones, mientras que

en los pacientes con recidivas, se registraron 27 (55,10%), con una mediana de SLP de 17,47 meses (IC 95%: 6,59-28,35). En el grupo de pacientes metastásicos de Novo/locales irresecables no se alcanzó el número de eventos necesarios para el cálculo de la mediana de SG, ni de SLP. Destacar que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa de la SG ( $p=0,13$ ) en función del momento diagnóstico y presentación metastásica, pero sí en cuanto a la SLP ( $p<0,03$ ).

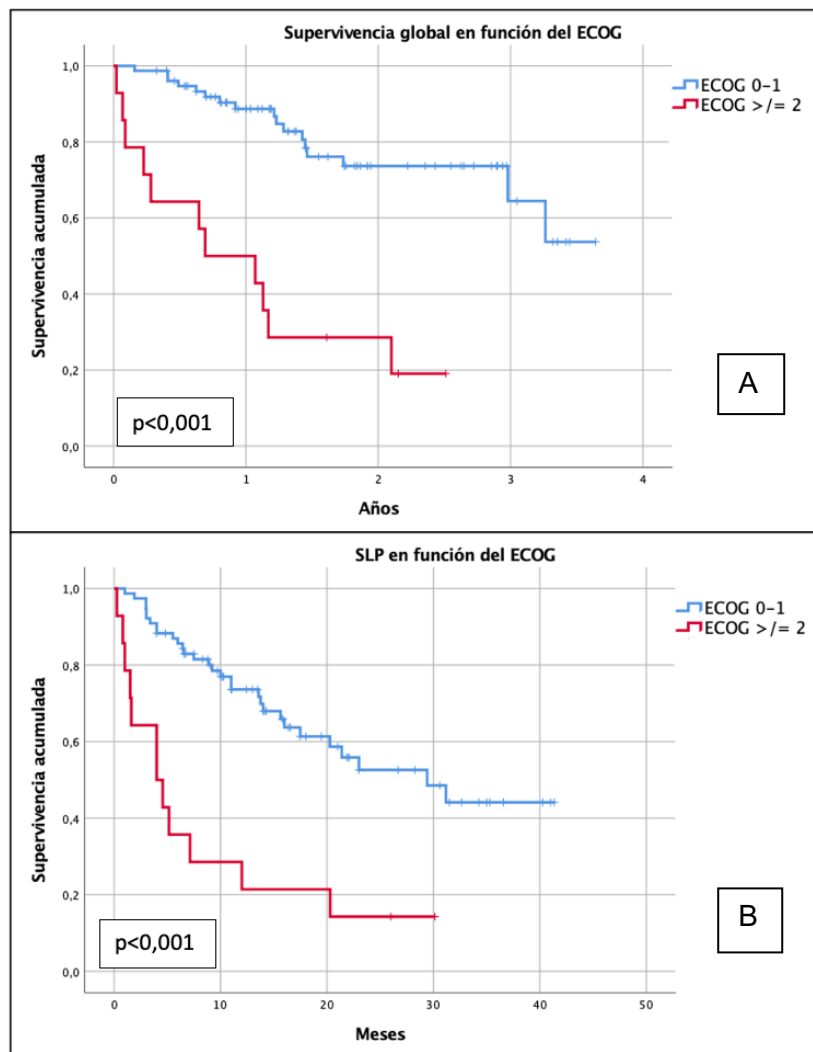


**Figura 10:** A) Supervivencia global en función de la forma de presentación de la enfermedad. B) Supervivencia libre de progresión en función de la forma de presentación de la enfermedad.

## Supervivencia-ECOG

En función de la puntuación en la escala ECOG, entre los pacientes con ECOG 0-1 ( $n=77$ ) se registraron 17 fallecimientos, no alcanzando la mediana de SG por falta de eventos, mientras que en los pacientes con ECOG  $\geq 2$  ( $n=14$ ) se registraron 11 fallecimientos,

obteniendo en este grupo una mediana de SG de 8 meses (IC 95%: 0-1,47). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas de la SG en función del ECOG ( $p<0,001$ ). Por otra parte, se registró que progresaron el 38,96% ( $n=30$ ) de los pacientes con ECOG 0-1, con una mediana de SLP de 29,40 meses (IC 95%: 16,81-41,9) mientras que de los pacientes con ECOG  $\geq 2$  progresaron el 85,71% ( $n=12$ ) por lo que se obtuvo una mediana de SLP de 4 meses (IC 95%: 0,38-7,61). También se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP en función del ECOG al diagnóstico de enfermedad avanzada ( $p<0,001$ ).



**Figura 11:** A) Supervivencia global en función del ECOG. B) Supervivencia libre de progresión en función del ECOG.

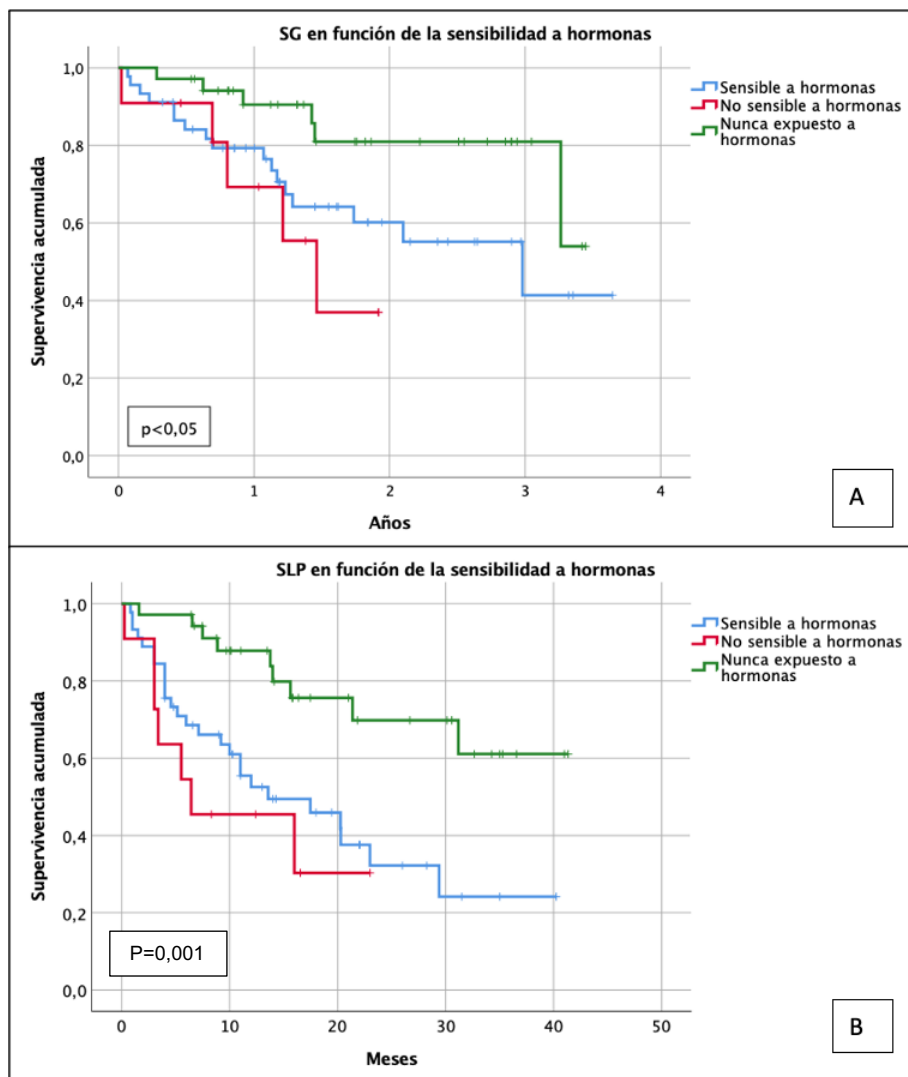
## Supervivencia-sensibilidad a hormonas

En el estudio se clasificó a los pacientes según su exposición y sensibilidad previa a la hormonoterapia, definiendo como pacientes **hormono-sensibles** a aquellas que progresaron tras más de dos años del inicio del tratamiento hormonal adyuvante o tras la finalización del mismo. Por el contrario, se consideró a los pacientes como **hormono resistentes** en caso de



haber progresado a menos de dos años del inicio de tratamiento hormonal adyuvante. Por otra parte, en las pacientes metastásicas de Novo que en primera línea llevaron tratamiento hormonal en monoterapia, se consideraron hormonosensibles aquellas que mantuvieron beneficio clínico más de 24 semanas. En función del inhibidor CDK4/6 que llevaron:

- Palbociclib: el 62,5 % de las pacientes (n=30) se consideraron sensibles a hormonas, el 8,3% (n=4) hormono-resistentes y el 29,2% (n=14) nunca expuesto a hormonas.
- Ribociclib: 37% (n=10) hormonosensibles, 14,8% (n=4) hormono-resistentes y 48,1% (n=13) nunca expuesto a hormonas.
- Abemaciclib: 49,5% (n=5) hormonosensibles, 18,8% (n=3) hormono-resistentes, y 50% (n=8) nunca expuesto a hormonas.



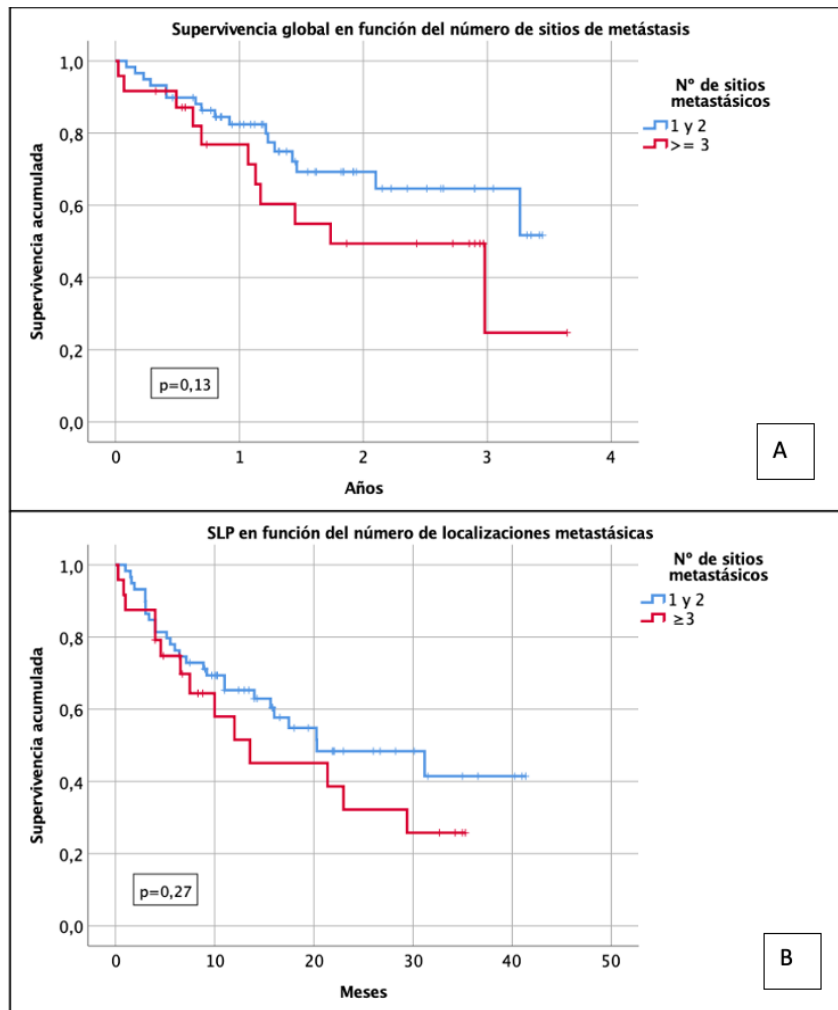
**Figura 12:** A) Supervivencia global en función de la sensibilidad a hormonas  
B) Supervivencia libre de progresión en función de la sensibilidad a hormonas.

De las 45 pacientes consideradas hormonosensibles (49,45%), se registraron 17 fallecimientos (37,8%) y se obtuvo una mediana de SG de 2,98 años (IC 95% 1,26-4,69). Los pacientes hormono-resistentes representaron el 12,08% del total de la muestra (n=11), entre los que se contabilizaron 5 fallecimientos (45,5%), con una estimación de SG de 1,46 años (IC 95% 0,96-1,96). Por otra parte, un 38,46 % de los pacientes (n=35) se clasificaron como nunca expuestos a hormonas, contabilizando en este brazo 6 fallecimientos (17,1%), con una mediana de SG de 3,3 años. Al comparar la SG entre grupos se hallaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a la SLP, en las pacientes hormonosensibles se registraron 26 progresiones (57,6 %), obteniendo una mediana de SLP de 13,57 meses (IC 95% 3-24,13). En las pacientes hormono-resistentes se registraron 7 progresiones (63,6%), estimando una SLP de 6,44 meses (IC 95% 0-17,57). Por último, en los pacientes sin exposición previa a hormonas se registraron 9 progresiones (25,7%), no pudiendo estimarse la mediana de supervivencia en este subgrupo. No obstante, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP según la sensibilidad del tumor a las hormonas ( $p = 0,001$ ).

### **Supervivencia - localizaciones metastásicas**

En los pacientes con 1 o 2 localizaciones metastásicas (n=59), se registraron 17 fallecimientos (28,8%), mientras que en el grupo de pacientes con tres o más localizaciones (n=24) se registraron 11 fallecimientos (45,8%) y se obtuvo una mediana de SG de 1,74 años (IC 95%: 0,59-2,88). No se alcanzó la mediana de SG en pacientes con 1 o 2 localizaciones. No se hallaron diferencias significativas de la SG en función del número de localizaciones metastásicas ( $p = 0,13$ ). Por otra parte, se analizó la SLP y se obtuvo que en los pacientes con 1 o 2 localizaciones (n=59) se registraron 27 progresiones (45,76%) por lo que se obtuvo una mediana de SLP de 20,30 meses (IC 95%: 6,29-34,30) frente al grupo con 3 o más sitios metastásicos (n=24) en el que se registraron 14 progresiones (58,33%) por lo que se obtuvo una mediana de SLP de 13,57 meses (IC 95%: 0-27,17). A pesar de la diferencia numérica, no se alcanzó el nivel de significación estadística para la SLP en función del número de localizaciones metastásicas ( $p = 0,27$ ).

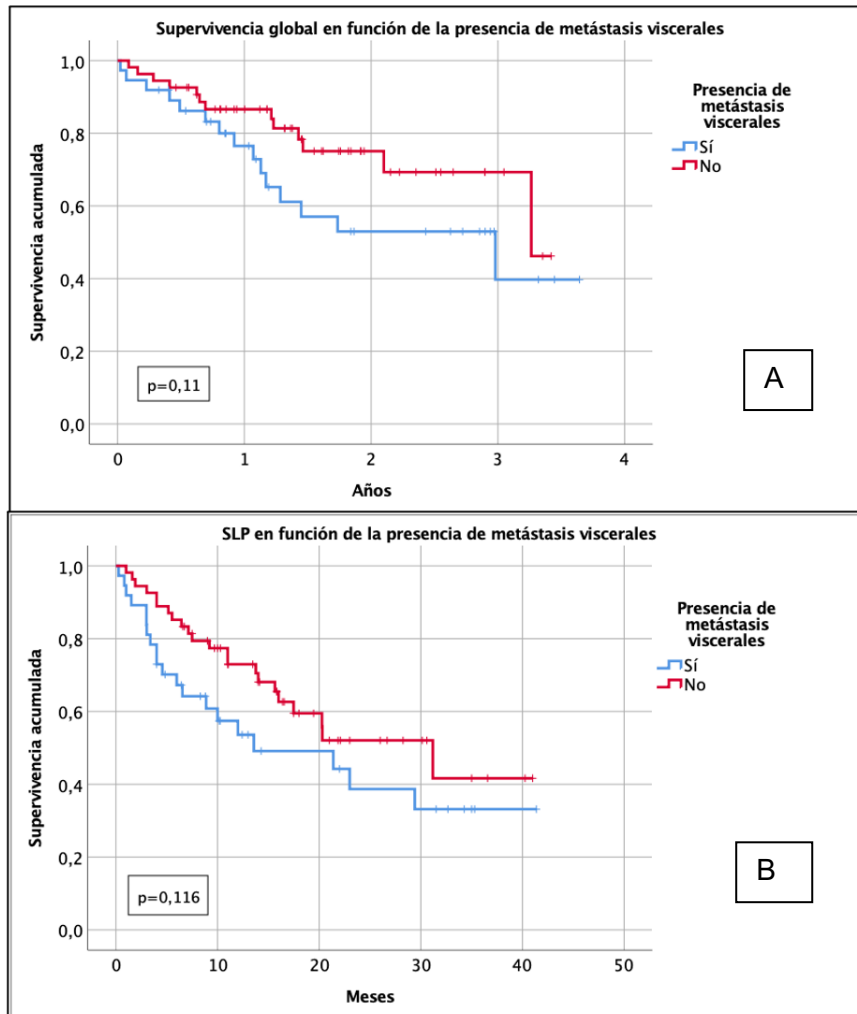


**Figura 13:** A) Supervivencia global en función del número de localizaciones metastásicas. B) Supervivencia libre de progresión en función del número de localizaciones metastásicas.

## Supervivencia-metástasis viscerales

Entre los pacientes con metástasis viscerales (n=37), se registraron 15 fallecimientos (40,5%), obteniendo una mediana de SG de 2,76 años (IC 95% 1,19-0,64), mientras que en los pacientes sin metástasis viscerales (n=54) se registraron 13 fallecimientos (27,1%), no alcanzando el número de eventos necesarios para el cálculo de la mediana de SG. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre ambos grupos (p=0,11).

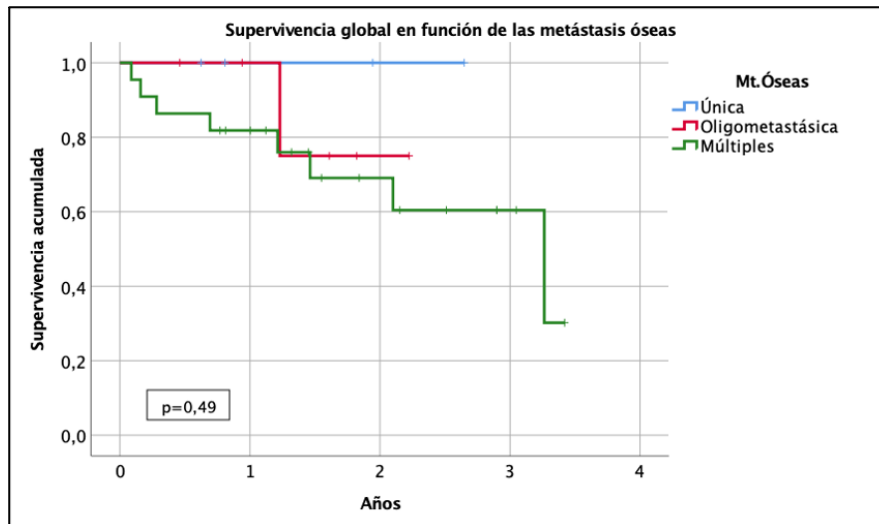
Por otra parte, en los pacientes con metástasis viscerales se registraron 20 progresiones (54,1%), con una mediana de SLP de 13,57 meses (IC 95% 0-28,89), mientras que en los pacientes sin metástasis viscerales se registraron 22 progresiones (40,7%), con una mediana de SLP de 31,17 meses (IC 95% 13,95-48,40). Cabe destacar que, pese a esta diferencia numérica, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SLP en función de la presencia o no de metástasis viscerales (p=0,11).



**Figura 14:** A) Supervivencia global en función de la presencia de metástasis viscerales. B) Supervivencia libre de progresión en función de la presencia de metástasis viscerales.

## Supervivencia-metástasis óseas

Se analizó la supervivencia global y la SLP de los pacientes con metástasis exclusivamente óseas, alcanzando este subgrupo de pacientes una mediana de SG de 2,58 años y una mediana de SLP de 22,94 meses. Se obtuvo una tasa de SG a los 3 años del 66,3% y una tasa de SLP a los 3 años del 33,9%. Además, se clasificó a los pacientes en función de presentar metástasis óseas múltiples, enfermedad oligometastásica o metástasis ósea única, obteniendo medianas de SLP de 20,3 meses, 11 meses y 17,48 meses respectivamente. No se pudieron obtener las medianas de SG de cada subconjunto al no alcanzar el número de eventos necesarios, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre grupos, ni para la SG ( $p=0,49$ ) ni para la SLP ( $p=0,97$ ).

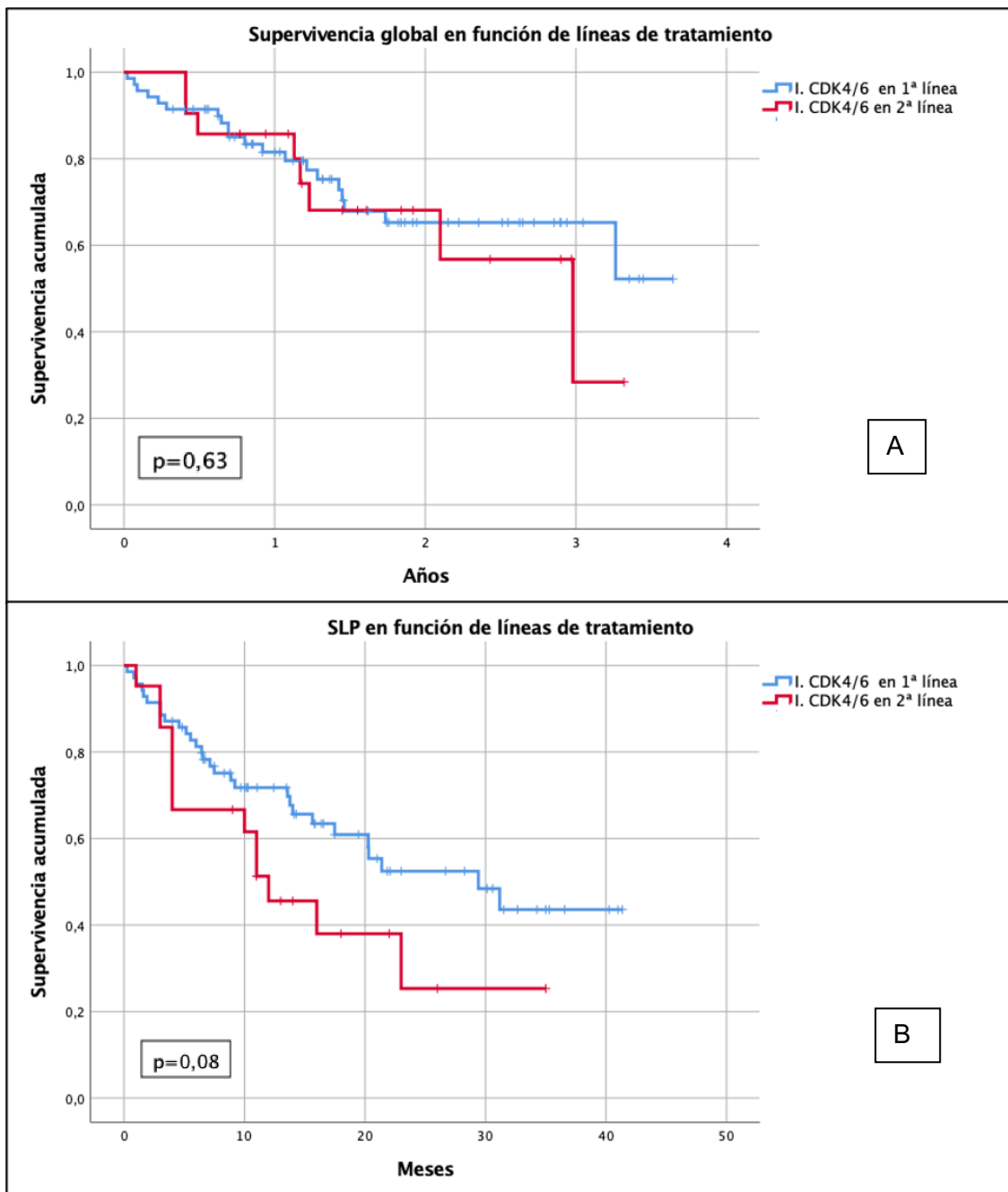


**Figura 15:** Supervivencia global en función de las metástasis exclusivamente óseas.

### Supervivencia-líneas de tratamiento

Se analizó la SG según la línea de tratamiento con hormonoterapia e inhibidores de CDK4/6. En primera línea (n=70) se registraron 20 fallecimientos (28,5%), mientras que en segunda línea (n=21) se registraron 8 (38%). No se alcanzó el número de eventos para el cálculo de la mediana de SG para la primera línea de tratamiento, obteniendo una tasa de SG a los dos años del 65%. En segunda línea de tratamiento, se estimó una mediana SG de 2,98 años (IC 95%: 1,69-4,27) y una tasa de SG a los dos años del 68%. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas de la SG entre los pacientes tratados en 1º y 2º línea con inhibidores de CDK 4/6 (p=0,63).

Respecto al análisis de SLP, entre los pacientes tratados en primera línea, se registraron 29 progresiones (41,4%) y se obtuvo una mediana de SLP de 29,40 meses (IC 95% 15,48-43,32), con una tasa de SLP a los dos años del 52%. En los pacientes tratados en segunda línea se registraron 13 progresiones (61,9%), se obtuvo una mediana de SLP de 12 meses (IC 95% 6,38-17,61) y una tasa de SLP a los dos años del 25%. No se alcanzó significación estadística (p=0,08) para la diferencia de SLP entre los pacientes tratados en 1º y 2º línea, aunque sí una tendencia a la misma.



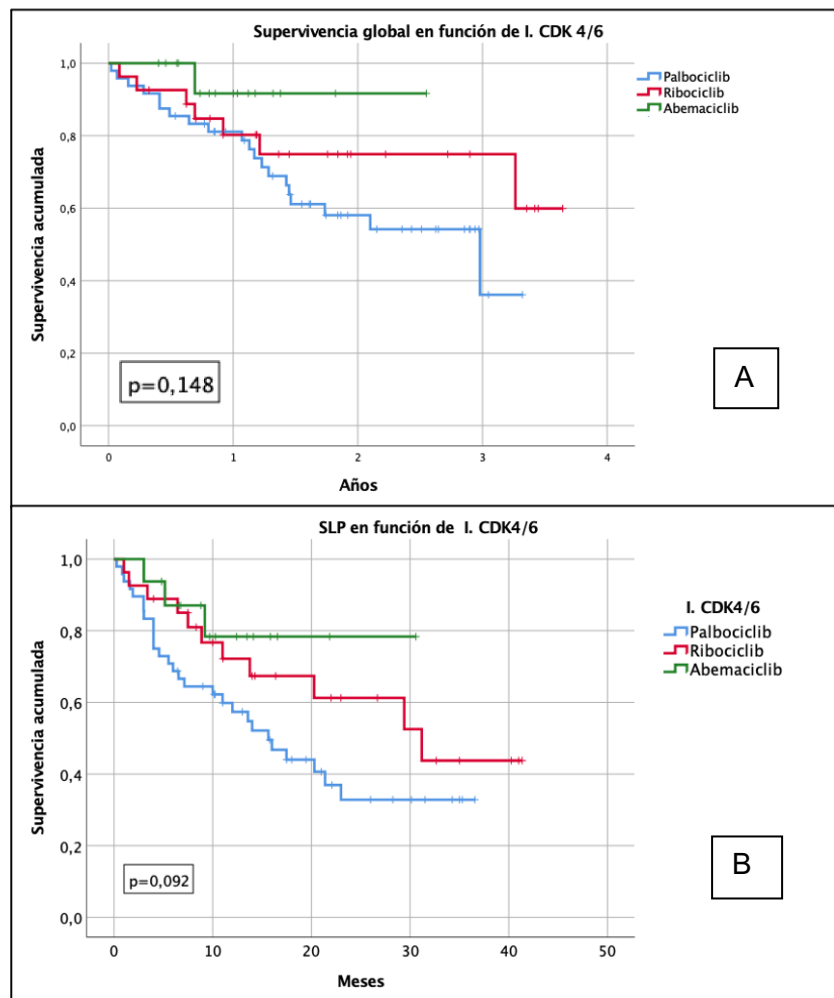
**Figura 16:** A) Supervivencia global en función las líneas de tratamiento. B) Supervivencia libre de progresión en función las líneas de tratamiento.

### Supervivencia - inhibidores de CDK 4/6

Del total de pacientes tratados con Palbociclib (n=48), fallecieron 20 (41,6%), obteniéndose una mediana de SG de 2,98 años (IC 95% 1,23-4,72), mientras que en aquellos tratados con Ribociclib (n=27) fallecieron 7 (25,9%) y con Abemaciclib (n=16) falleció 1 (6,2%). No se alcanzaron medianas de supervivencia global en los brazos de Ribociclib y Abemaciclib por falta de eventos. La tasa de supervivencia global a los dos años con

Palbociclib fue del 58%, con Ribociclib de 75% y con Abemaciclib de 91%. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas de la SG entre los distintos inhibidores de CDK4/6 ( $p=0,148$ ).

Por otra parte, también se analizó la SLP en función del inhibidor de CDK 4/6. En primer lugar, con Palbociclib progresaron 28 pacientes (58,33%), obteniéndose una mediana de SLP de 15,64 meses (IC 95% 9,54-21,73). En segundo lugar, con Ribociclib progresaron 11 pacientes (40,74%), con una mediana de SLP de 31,18 meses (IC 95% 15,45-46,9). Por último, con Abemaciclib progresaron 3 (18,75%), no pudiéndose calcular la mediana. No se hallaron diferencias significativas de la SLP entre los distintos inhibidores de CDK4/6 ( $p=0,09$ ).



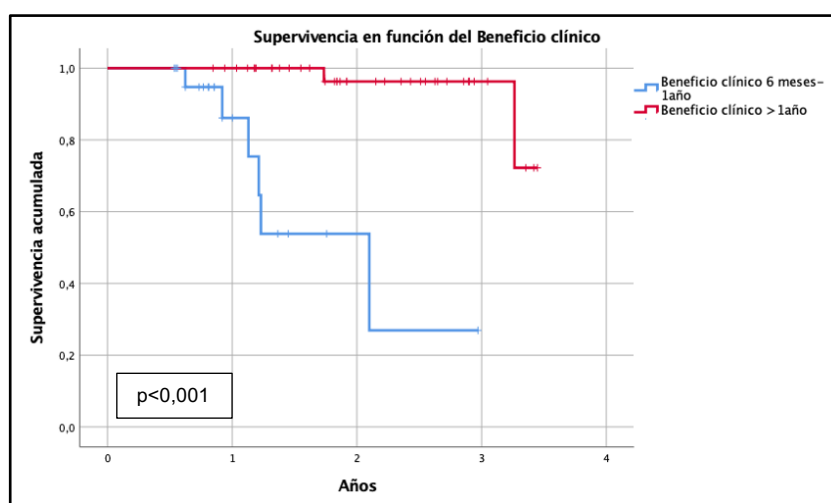
**Figura 17:** A) Supervivencia global en función del inhibidor CDK4/6.  
B) Supervivencia libre de progresión en función del inhibidor CDK4/6.

Inhibidores de ciclinas CDK4/6	Mediana de SG	Tasa de SG a 2 años	Mediana de SLP
<b>Palbociclib</b> n=48	2,98 años	58%	15,64 meses
<b>Ribociclib</b> n=27	No alcanzada	75%	31,18 meses
<b>Abemaciclib</b> n=16	No alcanzada	91%	No alcanzada
Significación estadística	p=0,148		p=0,09

**Figura 18:** Tabla resumen de Supervivencia global y libre de progresión en función del inhibidor.

## Supervivencia - mantenimiento del beneficio clínico

En pacientes que mantuvieron beneficio clínico durante más de un año (n=40), se registraron 2 fallecimientos (5%), mientras que en aquellos que lo mantuvieron entre 6 meses y un año (n=22) se registraron 6 (27,3%), con una mediana de SG de 2,10 años (IC 95% 1,14-3,05). No se pudo obtener la mediana de SG en los pacientes que mantuvieron el beneficio clínico más de 1 año. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SG según el tiempo de mantenimiento del beneficio clínico (p<0,001).



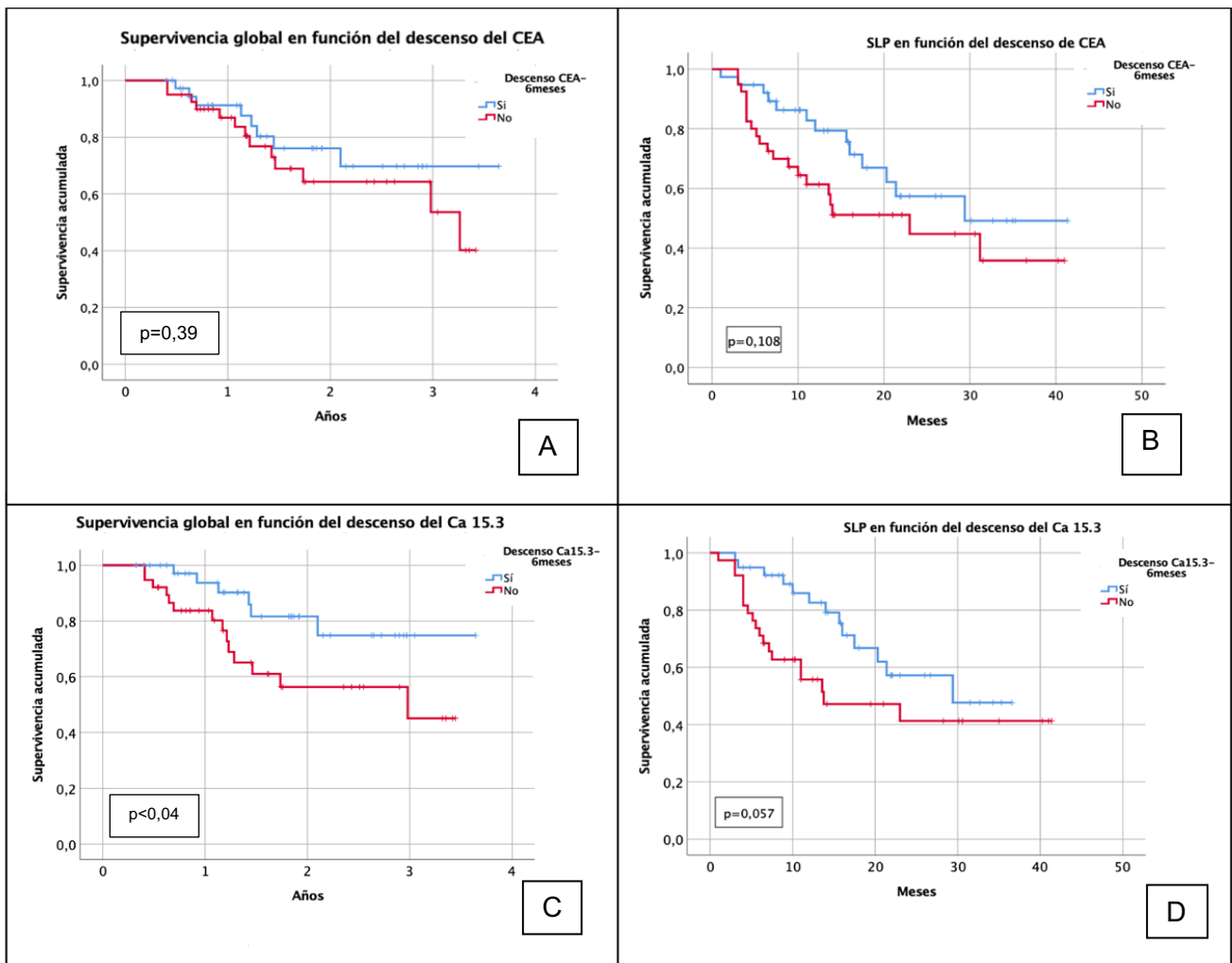
**Figura 19:** Supervivencia global en función del mantenimiento del beneficio clínico.

## Supervivencia - disminución de marcadores tumorales

Se analizó la SG y SLP en función del descenso del marcador tumoral CEA a los seis meses tras el inicio del tratamiento con inhibidores de CDK4/6. De los 38 pacientes en los que el CEA descendió a los 6 meses, fallecieron el 21% (n=8), registrándose un 34,21% de progresiones (n=13), mientras que en los pacientes en los que no se produjo descenso del



marcador CEA (n=40), se registraron un 32,5 % (n=13) de fallecimientos, y un 50% de progresiones (n=20). No se pudo obtener la mediana de SG ni de SLP en los pacientes en los que disminuyó el CEA a los 6 meses, mientras que en los que no se produjo descenso, se obtuvo una SG de 3,26 años (IC 95%: 1,42-5,10) y una SLP de 23 meses (IC 95%: 9,64-36,35). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas de la SG (p=0,391) ni de la SLP (p=0,108) entre ambos grupos.



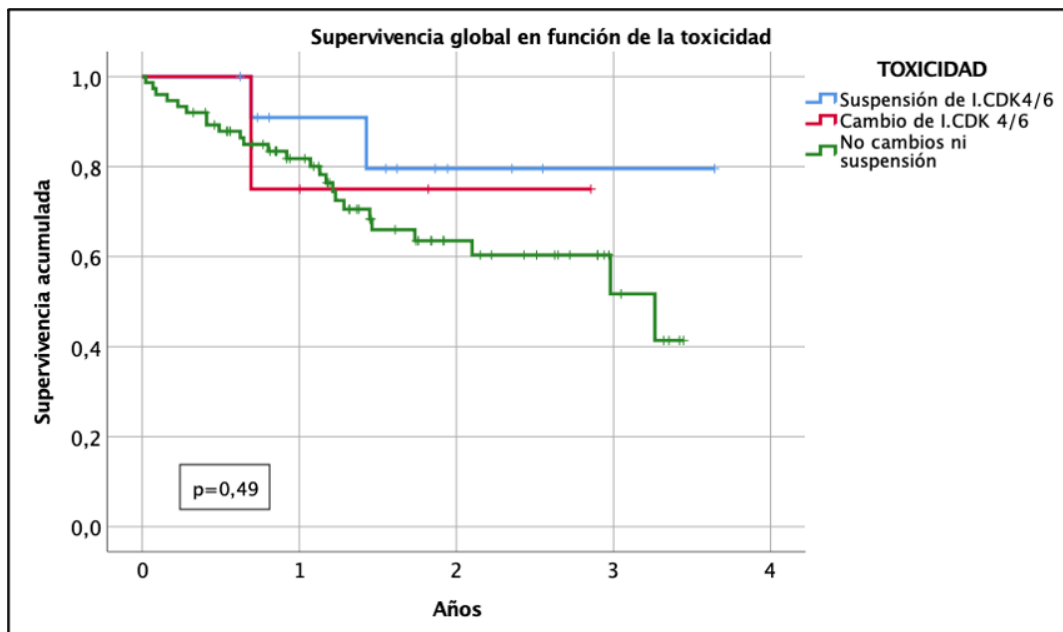
**Figura 20:** Supervivencia global (A) y libre de progresión (B) en función del descenso del CEA. Supervivencia global (C) y libre de progresión (D) en función del descenso del Ca15.3.

Por otra parte, se analizó el descenso del marcador Ca15.3 a los seis meses tras el inicio del tratamiento con inhibidores de CDK4/6. Se observó que de los 39 pacientes en los que se produjo descenso del marcador, fallecieron el 15,38% (n=6), registrándose un 34,21% de progresiones (n=13). Por el contrario, de los 38 pacientes en los que el Ca 15.3 no descendió tras el tratamiento, fallecieron el 36,84% (n=14), registrándose un 50% (n=19) de progresiones. No se alcanzó la mediana de SG ni de SLP en el grupo de pacientes en los que se produjo

descenso del marcador, mientras que en los que no hubo descenso, se obtuvo una SG de 2,98 años y una SLP de 13,76 meses (IC 95%: 0-28,4). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del descenso del Ca 15.3 a los seis meses tras el tratamiento en la SG ( $p < 0,04$ ) así como una tendencia a la significación en la SLP ( $p = 0,057$ ).

### Supervivencia - toxicidad

Se estimó la SG en función de los cambios por toxicidad al tratamiento. Se registró la suspensión del tratamiento en el 13,19% ( $n = 12$ ) de los pacientes, de los cuales fallecieron 2 y se registró cambio del inhibidor de ciclinas en el 4,39% ( $n = 4$ ) de los pacientes de los cuales falleció 1. Sin embargo, en el 82,42% ( $n = 75$ ) no se registraron cambios en el tratamiento ni suspensiones del mismo, registrándose 25 fallecimientos. Se obtuvo una mediana de SG en este último grupo de pacientes de 3,26 años (IC 95%: 0,74-1,79). Ni en el grupo de cambio del inhibidor CDK4/6 ni en el de suspensión del mismo, se alcanzó la mediana de SG. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la SG en función de la suspensión o del cambio de tratamiento por toxicidad ( $p = 0,49$ ).



**Figura 21:** Supervivencia global en función de la toxicidad al tratamiento.

## Discusión

La mediana de edad de presentación del CMM en la población general es de 65 años<sup>(1)</sup>, coincidiendo con nuestra población de estudio, cuya mediana de edad al diagnóstico es de 63 años en mujeres, representando las mujeres postmenopáusicas el 67,4% de la muestra, y de 68 años en hombres.

En este estudio se obtiene una SLP de 21,39 meses y una mediana de SG para el cáncer de mama luminal metastásico o localmente avanzado de 3,26 años, con una tasa de supervivencia a los 2 años del 63%. Estos datos coinciden con los revisados en la literatura, donde se describe una mediana de supervivencia para este subtipo de cáncer de mama de aproximadamente 3 años. <sup>(1,6)</sup>

Respecto al estudio de factores pronósticos, en la bibliografía disponible se considera como factor de mejor pronóstico el perfil luminal A, estando asociado a una mayor SG y SLP.<sup>(5)</sup> Por el contrario, el perfil Luminal B, con receptores hormonales débilmente positivos junto con una puntuación de ki67 >30% indican peor pronóstico, así como peor respuesta al tratamiento con hormonoterapia <sup>(15)</sup>. Estos resultados concuerdan con los hallados en nuestra serie, donde se objetivan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,02$ ) a favor de una mayor SLP en los pacientes con perfil luminal A frente a los luminal B (SLP 16 meses), así como una tendencia a la significación en la SG. Por ello, se corrobora el perfil luminal como factor pronóstico en el cáncer de mama luminal metastásico.

En función de la presentación de la enfermedad a distancia, en nuestra muestra debutan con metástasis de Novo o tumores localmente irreseccables un 46,15% de los pacientes, mientras que los pacientes que progresan de enfermedad localizada a metastásica suponen un 53,84% de los casos. Esta distribución de la población de estudio es similar a las observadas en ensayos como el Paloma 2 <sup>(16)</sup>, donde se incluyeron un 31,1% de metastásicas de Novo frente a 68,9% de recidivas, o el Monarch 3<sup>(17)</sup>, con 41,2% de pacientes con metástasis de Novo frente a un 55,5% de recurrencias metastásicas y un 3,4% de recidivas locorregionales. En nuestro estudio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,137$ ) de la SG entre pacientes diagnosticados con metástasis de Novo/local avanzado y pacientes con recidivas metastásicas. De forma similar, en el estudio realizado por D J A Lobbezoo et al.<sup>(18)</sup>, en el que se incluyeron 815 pacientes, tampoco se objetivan diferencias significativas ( $p = 0,14$ ) de la SG entre metastásicas de Novo frente a recidivas, reportando una SG de 29,4 meses y 21,1 meses

respectivamente. Sin embargo, en cuanto a la SLP en nuestro estudio sí se hallan diferencias significativas ( $p < 0,03$ ) a favor de una mayor SLP en metástasis de Novo/locales irresecables (mediana no alcanzada) frente a los pacientes con recidivas (mediana de SLP 17,47 meses). Estos resultados concuerdan con los descritos en la literatura, donde se describe que los pacientes con CMM que progresan desde una enfermedad localizada a diseminación metastásica, al haber sido tratados previamente con terapia sistémica (neoadyuvante o adyuvante), presentan una enfermedad más resistente al tratamiento que los metastásicos de Novo <sup>(18)</sup>.

En relación a la sensibilidad a hormonas, en nuestro estudio las pacientes consideradas hormonosensibles alcanzan una mediana de SG de 2,98 años, las consideradas hormono-resistentes de 1,46 años y en las pacientes nunca expuestas a hormonas 3,3 años, encontrado diferencias significativas entre estos subgrupos ( $p < 0,05$ ). Estos datos concuerdan con los publicados en el ensayo PALOMA 3 <sup>(19)</sup>, donde se observa en las pacientes tratadas con Palbociclib-Fulvestrant, que las hormonosensibles obtienen una mediana de SG de 3,3 años, frente a 1,68 años en las pacientes con resistencia a hormonas, reportando cifras muy similares a las obtenidas en nuestra serie. Nuestros datos sugieren como factor de buen pronóstico no haber recibido hormonoterapia previa al debut metastásico, así como una respuesta mantenida en caso de haber recibido tratamiento hormonal previo.

En la bibliografía, el *status performance* (SP) ha sido relacionado con la extensión de enfermedad metastásica y con el pronóstico, correlacionándose tanto con las tasas de respuestas a tratamientos como con la supervivencia <sup>(20)</sup>. En nuestra serie, no se alcanza la mediana para el cálculo de la SG en los pacientes con ECOG 0-1, obteniendo una SLP en este grupo de 29,4 meses, frente a los pacientes con ECOG  $\geq 2$ , en los que la SG fue de 8 meses y la SLP de 4 meses. Dadas las diferencias encontradas y la significación estadística ( $p < 0,001$  tanto para la SG como para la SLP) nuestros datos apoyan la propuesta del ECOG como factor pronóstico en el cáncer de mama luminal metastásico.

A pesar de que en la literatura se describe peor pronóstico asociado a una mayor extensión de enfermedad metastásica <sup>(21)</sup>, en nuestro estudio no se observan diferencias significativas en la SG ni en la SLP entre los pacientes con  $\geq 3$  sitios metastásicos frente a los pacientes con 1 o 2 localizaciones. A pesar de ello, sí se objetivan diferencias en números absolutos, con una SLP de 13,57 meses en pacientes con mayor extensión metastásica frente a 20,30 meses en aquellos con menor carga tumoral.

Por otra parte, en función del tipo y número de metástasis, en la literatura se describe que las metástasis óseas son las más frecuentes en pacientes con CMM<sup>(8)</sup>, en concordancia con nuestra población de estudio, en la que el 72,5% de los pacientes presentaron metástasis óseas al diagnóstico de enfermedad diseminada. En el estudio realizado por Ru Wang, et.al<sup>(8)</sup>, las pacientes con metástasis óseas fueron las que mayor SG alcanzaron, con una tasa de SG a los 3 años del 50,5% frente a las pacientes con metástasis cerebrales o múltiples, constituyendo estos últimos los subgrupos de peor pronóstico con tasas de SG a los 3 años del 19.9% y del 27,4% respectivamente. En nuestro estudio, las pacientes con metástasis exclusivamente óseas alcanzan una tasa de SG a los 3 años del 66,3%, porcentaje algo superior al reportado en el estudio mencionado, probablemente en relación a la mejoría actual de los tratamientos en primera línea metastásica<sup>(8)</sup>. En función del número de metástasis óseas, en nuestra serie no se observan diferencias significativas de la SG ni de la SLP, con medianas para la SLP de 23,55 meses, 16,34 y 18,87 meses en pacientes con metástasis óseas múltiples, enfermedad oligometastásica y metástasis óseas únicas respectivamente. Si comparamos con otras series, Amanda Parkes, et.al<sup>(7)</sup>, reporta en pacientes con enfermedad exclusivamente ósea, una mediana de SG de 7,54 años en metástasis únicas y de 4,80 años en pacientes con múltiples óseas. Sin embargo, en contraposición a la literatura, nuestros datos no reflejan peor pronóstico a mayor carga tumoral ósea, pudiendo reflejar la necesidad de mayor seguimiento en nuestros pacientes, así como un tamaño muestral insuficiente.

En nuestro análisis, las pacientes con metástasis viscerales alcanzan una mediana de SG de 2,76 años y una SLP de 13,57 meses, frente a la SLP de 31 meses en el grupo de pacientes sin metástasis viscerales. Aunque nuestros datos no alcanzan significación estadística ( $p=0,11$  tanto para la SG como para a SLP), muestran una tendencia hacia una menor SG y SLP en pacientes con metástasis viscerales, lo que va en concordancia con otras publicaciones, como la realizada por Largillier et. al<sup>(21)</sup> donde se reportan medianas de SG de 1,83 años para pacientes con metástasis viscerales, frente 2,75 años en pacientes con otro tipo de metástasis.

En la literatura se determina como factor predictivo la presencia de mutaciones en genes como el BRCA y el PI3K<sup>(1,5)</sup>. En este estudio, a pesar de que no se hallan diferencias significativas en la SLP ni en la SG, se observa una tendencia a favor de una mayor SLP de los pacientes con mutaciones en PI3K (23 meses) respecto a los no mutados (7,49 meses). Se obtuvieron resultados contrarios a los esperables, probablemente en relación al pequeño tamaño muestral en el que se realizó el análisis.

## **Inhibidores de CDK 4/6 y respuesta al tratamiento**

En función de las líneas de tratamiento, en nuestro estudio se obtienen tasas de SG a los dos años en 1ª y 2ª línea del 65% y 68% respectivamente, no hallando diferencias estadísticamente significativas, mientras que para la SLP se obtienen en 1ª y 2ª línea medianas de 29,49 y 12 meses respectivamente, con una tendencia a la significación estadística, aunque sin alcanzarla, probablemente en relación a las diferencias de tamaño muestral entre grupos (n=70 en 1º línea, frente a n=21 en 2º línea). En la literatura, no hay estudios publicados que comparen directamente las diferencias entre usar los inhibidores de CDK4/6 en primera o segunda línea de tratamiento en el contexto de enfermedad avanzada, por lo que el efecto de la secuenciación en el tratamiento es aún desconocido. No obstante, actualmente está en proceso un ensayo clínico aleatorizado que pretende responder a este aspecto (SONIA, NCT03425838).<sup>(9)</sup>

Por otra parte, en este estudio se comparan las diferencias de supervivencia entre los inhibidores de CDK4/6. Si comparamos los fármacos por separado, en primer lugar, las pacientes tratadas con Palbociclib alcanzan una mediana de SG de 2,98 años y una mediana de SLP de 15,64 meses, menor a la reportada en el ensayo PALOMA 2 <sup>(16)</sup>, donde se objetiva, en pacientes tratadas con Palbociclib e inhibidores de la aromatasas, una SLP de 24,8 meses. En contraposición, en el PALOMA 3 <sup>(19)</sup> (ensayo de Palbociclib con Fulvestrant) se objetiva una SLP de 9,5 meses y una SG de 2,91 años, reportando una SLP menor a la de nuestra serie, pero una SG muy similar. Las diferencias encontradas entre nuestro estudio y la literatura pueden responder a que en el ensayo PALOMA 2 se incluyeron exclusivamente pacientes clasificadas como hormonosensibles o sin exposición previa a hormonas, y en el PALOMA 3 se incluyeron a pacientes con recidivas, progresiones o en segunda línea de tratamiento, mientras que en nuestro estudio se incluyeron un gran porcentaje de pacientes con progresiones a tratamiento hormonal previo o en tratamiento de segunda línea. En segundo lugar, las pacientes tratadas con Ribociclib alcanzan en nuestra serie una mediana de SLP de 31,18 meses, superior a las referidas en los ensayos MONALEESA 2 <sup>(22)</sup> y MONALEESA 3 <sup>(23)</sup>, en los que se reportan medianas de SLP de 25,3 meses y 20,5 meses respectivamente. Por último, con Abemaciclib, en el estudio MONARCH 2 <sup>(24)</sup>, se reporta una SLP de 16,4 meses, sin embargo, en nuestra serie no se alcanza la mediana de SLP al no producirse el número necesario de eventos.

En este estudio no se encuentran diferencias significativas entre los tres inhibidores de CDK4/6, ni en la SG (p =0,14) ni en la SLP (p =0,09). Sin embargo, en números absolutos sí se objetivan diferencias, siendo el Palbociclib el fármaco de menor SLP, con una mediana de

15,64 meses frente a 31,18 meses del Ribociclib. La tasa de supervivencia a los dos años con Palbociclib es del 58%, con Ribociclib del 75% y con Abemaciclib del 91%. Sin embargo, se debe tener en cuenta las diferencias de tamaño muestral de cada subgrupo, al tratarse con Palbociclib el 52,74% de los pacientes, con Ribociclib el 29,67% y con Abemaciclib el 17,58%. Por otra parte, que la SG en el grupo de pacientes tratados con Palbociclib sea menor de la esperada, puede responder a que, del total de pacientes tratados con este fármaco, el 37,5% corresponden a tratamientos de segunda línea (frente al 11,1 % del Ribociclib y al 0% del Abemaciclib). Además, se debe tener en cuenta la diferente distribución de pacientes hormonossensibles, hormono-resistentes y nunca expuestas a hormonas en cada subgrupo, con un porcentaje de pacientes nunca expuestas a hormonas mayores en los grupos de Abemaciclib (50%) y Ribociclib (48,1%), y un porcentaje menor en el grupo de pacientes con Palbociclib (29,2%). De igual forma, los tiempos de seguimiento con cada fármaco han sido distintos, siendo el Abemaciclib el fármaco más reciente y por tanto, el subgrupo con menor tiempo de observación. No hay actualmente ningún ensayo clínico aleatorizado que haya comparado entre sí los tres fármacos.

Respecto al beneficio clínico alcanzado, en nuestra muestra, las pacientes tratadas con Palbociclib alcanzan una TBC del 60,4%, menor que la alcanzada en el ensayo PALOMA2<sup>(16)</sup>, donde se reporta una TBC con Palbociclib y letrozol del 84,9%. Por otra parte, las pacientes en tratamiento con Ribociclib alcanzan una TBC del 74%, de forma similar a la alcanzada en el ensayo MONALEESA 2 <sup>(22)</sup>, donde se objetiva una TBC del 79,6%. Por último, en nuestro estudio se obtiene con Abemaciclib una TBC del 81,3%, mayor a la alcanzada en el ensayo MONARCH 3 <sup>(17)</sup>, en la que se obtiene una TBC del 78%. Las diferencias objetivadas en la TBC están en probable relación con un pequeño tamaño muestral y un tiempo de seguimiento insuficiente. Por otra parte, las pacientes que en nuestra serie mantienen el beneficio clínico entre 6 meses y 1 año, alcanzan una mediana de SG de 2,1 años, mientras que en las pacientes que lo mantienen más de un año no alcanzan el número de eventos necesarios para el cálculo de la mediana, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos ( $p < 0,001$ ).

Respecto a los marcadores tumorales (MT), la Sociedad Española de Oncología Médica establece que los MT séricos resultan útiles para monitorizar a los pacientes con enfermedad metastásica ya que se correlaciona su elevación con la carga tumoral, ayudando así a controlar la respuesta de la enfermedad al tratamiento, especialmente en presencia de enfermedad

avanzada <sup>(5,3)</sup>. Además, la literatura afirma que valores elevados de los marcadores Ca15.3 y Ca 27.29 pueden predecir la aparición de síntomas o la recurrencia incluso con 5-6 meses de antelación, presentándose elevados hasta en el 80% de los casos. Asimismo, el CEA se eleva aproximadamente en un 60% de los casos, aunque puede presentar falsas elevaciones en las primeras 4-6 semanas tras el tratamiento. Se ha reportado un incremento del 32% de los niveles de los marcadores en caso de progresión de la enfermedad, frente a un descenso del 19% en caso de EE o respuesta al tratamiento <sup>(1)</sup>. En nuestra serie, con respecto al CEA no se objetivan diferencias de SG ( $p=0,391$ ) ni de SLP ( $p=0,108$ ) en función de la disminución del marcador a los 6 meses de tratamiento. Sin embargo, respecto al Ca 15.3 sí se hallan diferencias significativas, con mayor SG ( $p<0,04$ ) en pacientes con reducción del marcador los 6 meses de tratamiento, así como una tendencia a la significación estadística en la SLP ( $p=0,057$ ) siendo esta numérica y clínicamente relevante. Por tanto, en consonancia con la bibliografía citada, se reafirma el descenso precoz del Ca 15.3 como marcador de buen pronóstico.

Respecto a la toxicidad del tratamiento, en la literatura se describe que a pesar de que los inhibidores de CDK 4/6 son bien tolerados, presentan algunos efectos adversos. Por orden de frecuencia, y en función del tratamiento con Palbociclib, Ribociclib o Abemaciclib, se ha descrito principalmente toxicidad hematológica, en especial neutropenia (80%, 75% y 41% respectivamente), toxicidad gastrointestinal con náuseas (35%, 52% y 39% respectivamente) y diarreas (26%, 35% y 81% respectivamente), y toxicidad cutánea (18%, 17% y 11% respectivamente). Por otra parte, el Ribociclib se ha asociado en mayor medida con hepatotoxicidad y prolongación del intervalo QT <sup>(9)</sup>. En nuestra serie, se observan un 4,4% de pacientes que realizaron cambios de un inhibidor CDK 4/6 por otro debidos a toxicidad hematológica y cutánea, mientras que en el 13,2 % de los pacientes la toxicidad cutánea obligó a la suspensión del tratamiento. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la SG de los pacientes que precisaron cambios o suspensión de fármacos, probablemente en relación a un pequeño tamaño muestral.

## **Limitaciones del estudio**

Este estudio ha presentado las siguientes limitaciones:

- 1) En primer lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo de un solo centro de referencia (Complejo Hospitalario Universitario de Canarias) y durante un período de tiempo limitado, lo que condiciona un tamaño muestral (n) pequeño, que disminuye la



potencia del estudio, así como la representatividad, especialmente notable en el grupo de pacientes de sexo masculino.

- 2) En segundo lugar, la recogida de datos se realizó a partir de las historias clínicas informatizadas de los pacientes, en las que en ocasiones no figuraban los datos necesarios para completar las variables, resultando en valores perdidos o desconocidos.
- 3) En tercer lugar, para evitar sesgos producidos por distintos tratamientos, se seleccionó un periodo de tiempo relativamente reciente (2017-2021) en el que los pacientes hubieran recibido tratamiento de forma homogénea, por ello, todos llevaron hormonoterapia con inhibidores de CDK4/6. Sin embargo, ello condicionó tiempos de seguimiento distintos en función del tratamiento recibido, no pudiendo alcanzar en muchas ocasiones las medianas de SG y SLP al no alcanzar el número de eventos necesarios por un tiempo de seguimiento insuficiente, especialmente notable en el grupo de pacientes tratados con Abemaciclib, el fármaco de aprobación más reciente.

## Conclusiones

De este estudio se pueden inferir las siguientes conclusiones:

- Los pacientes con presentación metastásica de Novo o con estadios locales avanzados irresecables alcanzan una SLP mayor, frente a pacientes con enfermedad recidivada. De igual forma, se sostiene como factor pronóstico la exposición y sensibilidad previa a hormonas, con mejor pronóstico en aquellas pacientes nunca expuestas previamente a hormonoterapia.
- Los pacientes con puntuaciones en la escala ECOG  $\leq 1$  al debut de enfermedad avanzada alcanzan mayor SG y SLP.
- La disminución del marcador Ca 15.3 a los seis meses del comienzo del tratamiento se asocia a una mayor SG frente a los pacientes en los que no se objetiva el descenso.
- Los pacientes que mantienen beneficio clínico durante más de 1 año tras el comienzo del tratamiento alcanzan mayor SG frente a aquellos que lo mantienen entre 6 meses-1 año.
- Los pacientes con perfil luminal A presentan mayor SLP frente a los pacientes con perfil luminal B, observando también una tendencia a la significación en la SG.
- No se hallan diferencias significativas entre el tratamiento con inhibidores CDK4/6 en función de las líneas de tratamiento, ni en función del fármaco empleado.

## ¿Qué he aprendido durante este TFG?

- Aprendizaje del proceso de planificación que conlleva realizar un estudio científico, diseñando todas sus fases desde el inicio, planteando los objetivos, así como determinando las variables necesarias para llevar a cabo el estudio.
- Aprendizaje del manejo informático del programa del HUC (SAP), guardando en todo momento la confidencialidad de los pacientes del estudio, así como aprendiendo a sintetizar y extraer la información relevante de las historias clínicas.
- Aprendizaje acerca de la redacción de todos los apartados de un artículo científico.
- Aprendizaje y utilización del programa informático estadístico SPSS Statistics 25.0, creación de una base de datos, así como el posterior análisis estadístico y creación de gráficas.
- Aprendizaje acerca de la realización de una búsqueda bibliográfica adecuada, así como la correcta realización de las citas bibliográficas, aumentando durante este proceso nuestros conocimientos acerca del cáncer de mama metastásico.

## Bibliografía

1. GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama). Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama metastásico [Internet]. 2015. p. 142. Available from: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_538\\_AF%0AGUIA%0AGEICAM\\_resumida.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_538_AF%0AGUIA%0AGEICAM_resumida.pdf).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
3. Chacón López-Muñiz JI, de la Cruz Merino L, Gavilá Gregori J, Martínez Dueñas E, Oliveira M, Seguí Palmer MA, Álvarez López I, Antolin Novoa S, Bellet Ezquerro M, López-Tarruella Cobo S. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):31-45. doi: 10.1007/s12094-018-02010-w. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30617924; PMCID: PMC6339670.
4. Cynthia X Ma, MD, PhD Joseph A Sparano M. Treatment approach to metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Endocrine therapy and targeted agents. [Internet]. UpToDate. 2020. p. 1–21. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-approach-to-metastatic-hormone-receptor-positive-her2-negative-breast-cancer-endocrine-therapy-and-targeted-agents/print>.
5. Chia S, Editor FS. Prognostic and predictive factors in metastatic breast cancer [Internet]. UpToDate. 2019. p. 1–14. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prognostic-and-predictive-factors-in-metastatic-breast-cancer>

6. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):1360-1369. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30420-6. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31494037.
7. Parkes A, Warneke CL, Clifton K, Al-Awadhi A, Oke O, Pestana RC, Alhalabi O, Litton JK, Hortobagyi GN. Prognostic Factors in Patients with Metastatic Breast Cancer with Bone-Only Metastases. *Oncologist.* 2018 Nov;23(11):1282-1288. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0085. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30120166; PMCID: PMC6291319.
8. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer.* 2019 Nov 12;19(1):1091. doi: 10.1186/s12885-019-6311-z. PMID: 31718602; PMCID: PMC6852913.
9. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):817-827. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30165-3. PMID: 32145796.
10. Schettini F, Giudici F, Giuliano M, Cristofanilli M, Arpino G, Del Mastro L, Puglisi F, De Placido S, Paris I, De Placido P, Venturini S, De Laurentis M, Conte P, Juric D, Llombart-Cussac A, Pusztai L, Prat A, Jerusalem G, Di Leo A, Generali D. Overall Survival of CDK4/6-Inhibitor-Based Treatments in Clinically Relevant Subgroups of Metastatic Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Nov 1;112(11):1089-1097. doi: 10.1093/jnci/djaa071. PMID: 32407488; PMCID: PMC7669227.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
12. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):e32-42. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70375-4. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25638553.
13. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, Bukhari N. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol.* 2019 Sep 25;12(3):728-736. doi: 10.1159/000503095. PMID: 31616281; PMCID: PMC6792426.
14. Qureshi A, Pervez S. Allred scoring for ER reporting and its impact in clearly distinguishing ER negative from ER positive breast cancers. *J Pak Med Assoc.* 2010 May;60(5):350-3. PMID: 20527604.
15. Ding NH, Liu CF, Hu C, Yuan JQ, Liao WH, Xiao Z. Prognostic Factors for Luminal B-like Breast Cancer. *Curr Med Sci.* 2019 Jun;39(3):396-402. doi: 10.1007/s11596-019-2049-8. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209809.
16. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
17. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968163.

18. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, de Boer M, Peer PG, Tjan-Heijnen VC. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1445-51. doi: 10.1038/bjc.2015.127. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25880008; PMCID: PMC4453676.
19. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, Huang Bartlett C, Zhang K, Giorgetti C, Randolph S, Koehler M, Cristofanilli M; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 16;373(3):209-19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26030518.
20. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap HY, Guttermann JU, Blumenschein GR. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res*. 1979 May;39(5):1552-62. PMID: 427797.
21. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannoun-Levi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, Balu-Maestro C, Marcy PY, Raoust I, Lallement M, Chamorey E. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008 Dec;19(12):2012-9. doi: 10.1093/annonc/mdn424. Epub 2008 Jul 17. PMID: 18641006; PMCID: PMC2733115.
22. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738-1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709. Epub 2016 Oct 7. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2582. PMID: 27717303.
23. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. 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 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860922.
24. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. 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 Sep 1;35(25):2875-2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28580882.