



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA

“Determinación de los factores clínicos y patológicos asociados con supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con inhibidores de CDK4/6 con expresión de receptores hormonales positivos”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. JUAN MANUEL TOVAR CABRERA

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. RAQUEL GERSON CWILICH

ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO NOGUEZ RAMOS



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DEL 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Determinación de los factores clínicos y patológicos asociados con supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con inhibidores de CDK4/6 con expresión de receptores hormonales positivos.



DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO ABC



DRA. RAQUEL GERSON CWILICH

PROFESORA TITULAR DEL CURSO Y DIRECTORA DE TESIS

CENTRO MÉDICO ABC



DR. ALEJANDRO NOGUÉZ RAMOS

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

JEFE DE INVESTIGACIÓN CENTRO MÉDICO ABC

A mis abuelos Emiliano, Enrique, Martha e Hipólita por su amor, cariño y confianza en mí.

Al Dr. Alejandro Noguez por su paciencia, dedicación y ser pilar en la asesoría de este trabajo.

A la Dra. Raquel Gerson por ser pilar en toda mi formación académica oncológica.

A la Dra. Lorena Zepeda por ser una amiga leal y darme la idea principal de realizar este trabajo.

A mi amiga Susy por apoyarme y ayudarme en aspectos tecnológicos y logísticos durante toda la elaboración de este trabajo.

A mi amigo Carlos que me ofreció su apoyo en los últimos días de la elaboración de mi tesis.

Y en especial a Sheila ya que siempre estuvo en mi camino para amarme, fortalecerme, vivir este proceso y apoyarme en todo momento tanto en los días buenos y malos e incluso cuando no sentí que podía terminar este trabajo, ahí estuvo siempre, Te amo.

A quienes les debo todo lo que soy y agradezco su apoyo y compañía a lo largo de mi vida.

TABLA DE CONTENIDO.

ABREVIATURAS.	1
RESUMEN.	3
MARCO TEÓRICO.	5
JUSTIFICACIÓN.	10
OBJETIVOS.	12
HIPÓTESIS.	13
MATERIAL Y MÉTODOS.	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS.	22
RESULTADOS.	24
DISCUSIÓN.	46
FORTALEZAS Y DEBILIDADES.	50
CONCLUSIONES.	51
REFERENCIAS.	52
ANEXOS.	55

ABREVIATURAS.

CDK: cinasas dependientes de ciclinas

CDK4: cinasa dependiente de ciclina 4

CDK4/6: cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6

CDK6: cinasa dependiente de ciclina 6

CDKN2A: inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A

CDKN2B: inhibidor B de la cinasa 4 dependiente de ciclina

CM: cáncer de mama

CM-RH: Cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos

EA's: eventos adversos

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECA's: ensayos clínicos aleatorizados

FISH: hibridación fluorescente in situ

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas

HER-2: expresión amplificada del receptor HER-2

HR: hazard ratio

IA: inhibidores de aromataasa

ICDK4/6: inhibidores de cinasas dependiente de ciclinas 4 y 6

IMC: índice de masa corporal

IT: índice tabáquico

Ki-67: antígeno Ki-67

mg: miligramos

Rb: retinoblastoma

RE: receptores de estrógenos

RH+: receptores hormonales positivos

RP: receptores de progesterona

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

SLR: supervivencia libre de recurrencia

TE: terapia endócrina

TN: triple negativo

TRO: tasa de respuesta objetiva

RESUMEN.

Introducción: El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en nuestro medio. El inmunofenotipo más frecuente es el luminal. Al diagnóstico 8-13% se diagnostican en etapas metastásicas y se estima que hasta el 20-40% de las pacientes en etapas locales y localmente avanzadas recurrirán. La primera línea de tratamiento en este escenario son los Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6). Sin embargo, en nuestro medio la evidencia del mundo real es escasa.

Objetivo primario: Evaluar los factores clínicos y patológicos asociados con supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CM metastásico con expresión de receptores hormonales tratados con ICDK4/6.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de cohorte en la cual se evaluaron mujeres mayores de 18 años con confirmación histológica de carcinoma de mama con receptores hormonales y sin HER-2 (+++) en el escenario metastásico en el centro médico ABC.

Resultados: Se encontraron 70 pacientes, 54 (77%) presentaron recurrencia mientras 16 (23%) metástasis de novo al diagnóstico, la mediana de edad fue de 58 años, 52 (74%) mujeres fueron postmenopáusicas. El estado funcional que presentaron fue el siguiente: ECOG 0 (7%), ECOG 1 (50%) y ECOG 2 (43%). Cuarenta y cinco (64%) recibieron ICDK4/6 en primera, 13 (19%) en segunda, 9 (13%) en tercera y 3 (4%) en cuarta ó más líneas de tratamiento. Cuarenta (57%) tuvieron HER-2 low. El número predominante de sitios metastásicos fueron 2 en 25 (36%). 50 (86%) utilizaron Palbociclib, 6 (9%) Ribociclib y 6 (5%) Abemaciclib. El tipo de terapia hormonal más frecuente en combinación con ICDK4/6 fue inhibidores de aromatasa (IA). Los factores que se asociaron con mayor SLP fueron: utilizar el ICDK4/6 en primera línea 23 vs 15, 20 o 4 meses; HR=0.023 [IC 95%; 0.004-0.136], $p < 0.001$. La tasa de respuesta objetiva (TRO) de 24 vs 6 meses, $p = 0.001$; ausencia de HER-2 low de 25 vs 17 meses ($p = 0.011$). Los factores que se asociaron con mayor supervivencia global (SG) fueron: TRO $p < 0.001$, ECOG ($p = 0.019$), INL < 4 ($p = 0.031$), metástasis pulmonares ($p = 0.011$), metástasis hepáticas ($p = 0.015$), otros sitios de metástasis ($p < 0.001$) y fatiga ($p = 0.036$). El estado de HER-2 low tuvo tendencia a menor SG ($p = 0.059$). Se presentaron Eventos adversos (EA's) G3-4 en 70% sin diferencias entre los tipos de ICDK4/6, se requirieron ajustes de dosis en 30%, se suspendió el tratamiento en 19%, La toxicidad más frecuente con Palbociclib y Ribociclib fue neutropenia (72% y 100% respectivamente), no se presentaron toxicidades grado 3-4 con Abemaciclib.

Conclusiones: Presentamos un estudio mexicano de datos del mundo real en pacientes con cáncer de mama luminal tratadas con ICDK4/6. La SLP, SG, TRO y toxicidad son similares a la reportada en los ensayos clínicos. Los factores asociados con mayor SLP fueron la línea en la que recibió el ICDK4/6 y la TRO. No hubo una diferencia entre los tipos de ICDK4/6. El estado de HER-2 low parece ser un factor predictivo en este escenario.

MARCO TEÓRICO.

Definición y clasificación.

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea con características clínico-patológicas muy variadas, clasificándose en términos generales en 3 subtipos diferentes, dependiendo de la expresión de receptores que presente: receptores hormonales positivos (RH+), es decir, receptores de estrógeno (RE) y/o de progesterona (RP) positivos, los cuales representan aproximadamente el 75-80% de todos los casos; expresión amplificada del receptor HER-2 (HER-2), correspondiente al 15-20% de los casos y pacientes que no expresan receptores hormonales ni HER-2 y son clasificadas como triple negativo (TN), que corresponde a un 10-15% de los casos.⁽¹⁻³⁾

Epidemiología.

El CM es el diagnosticado con más frecuencia y la principal causa de muerte relacionada a cáncer en mujeres en todo el mundo.⁽⁴⁾

A nivel mundial, según las estadísticas del 2020 reportadas por GLOBOCAN, se diagnosticaron aproximadamente 19.3 millones de nuevos casos y cerca de 10 millones de muertes por cáncer, en donde el CM representó el 11.7% de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados (total de 2,261,419), que corresponde a 24.5% de todos los nuevos casos en mujeres siendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres con un estimado de 680,000 (15.5%) muertes por año.⁽⁴⁾

En México, existe una población de 126,014,024 personas (5), según datos de GLOBOCAN para el año 2020, se presentaron en nuestro país 195,499 casos nuevos de cáncer, de los cuales 29,929 correspondieron a CM, representando el 15.3% de todos los nuevos casos diagnosticados, alcanzado una mortalidad de 7931 pacientes que representa el 8.8% de todas las muertes por cáncer en México, siendo la tercera causa de muerte a nivel nacional, únicamente después de enfermedades cardiovasculares y complicaciones de diabetes, con estos números alarmantes podemos concluir que el CM sigue siendo un importante problema de salud pública en México y el mundo.⁽⁴⁾

La edad media al diagnóstico a nivel mundial es de 63 años (en México 53 años). Con relación a las etapas al momento del diagnóstico, en el mundo el 20% corresponden a carcinoma in situ (México 6.8%), 50.6% a etapas tempranas [I-IIA] (México 36-40%), 22.9% a etapas localmente avanzados [IIB-IIIC] (México 36-45%), 4.7% a metastásicos (México 8-13%) y el 1.5% a no clasificables (México 4%).⁽⁶⁻⁸⁾

En cuanto al tipo histológico, 80-90% pertenecen a carcinoma ductal infiltrante (México 79%), 5-10% lobulillar (México 7.8%) y el resto otras histologías. De los carcinomas ductales, el 9.1% son grado I, 54.1% grado II y 34,6% grado III. Con relación a los subtipos biológicos, el 65.7% son luminales like, el 10.9% luminales HER-2, el 8.7% HER-2 puro y el 14.6% TN, muy parecido a lo reportado en la literatura mundial.⁽⁶⁾

Cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (CM-RH+).

El CM con expresión de RH+ son responsables de aproximadamente el 75-80% (en México 65%) de todos los subtipos de esta enfermedad.⁽²⁾

En pacientes con CM metastásico la primera línea de tratamiento sistémico actualmente consiste inhibidores de cinasas dependiente de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6) los cuales son palbociclib, ribociclib, o abemaciclib, ya que han demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y tendencia a prolongar la supervivencia global (SG) cuando se agregan a terapias endocrinas tanto en primera como en líneas posteriores y es por esta razón que ahora representan el estándar de tratamiento. Los mecanismos de acción entre los diferentes ICDK4/6 son similares, pero no idénticos, de manera general actúan inhibiendo la fosforilación de las proteínas de retinoblastoma (Rb), previniendo progresión del ciclo celular e inducen detención de ciclo celular en la fase G1.⁽⁹⁾

Las CDK4/6 son cinasas dependientes de ciclinas no canónicas que fosforilan preferentemente la proteína de Rb. La actividad de CDK4 es crítica para la progresión del ciclo celular a través de la fase G1, seguida del ciclo celular mitótico. La actividad de las CDK4/6 está controlada por señales mitógenas. Si la proteína Rb se encuentra activa, puede reprimir potentemente los programas transcripcionales y bloquear la proliferación de prácticamente cualquier célula. En su forma subfosforilada, la cual está presente en la fase G0 o G1 temprano del ciclo celular, Rb se une a miembros de la familia E2F, reprimiendo la transcripción de genes regulados por E2F.⁽¹⁰⁾

Las CDK4/6 forman un complejo con la ciclina D1 que, a su vez, fosforila Rb y provoca su disociación del complejo Rb-E2F. El E2F estimula entonces la expresión de genes diana que codifican proteínas necesarias para la progresión del ciclo celular. Los inhibidores endógenos de CDK4/6 (inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A), que codifica p16ink4a, y el inhibidor B de la cinasa 4 dependiente de ciclina (CDKN2B), que codifica p15ink4b), son miembros de la familia Ink4, y se unen específicamente a CDK4 y CDK6 y las inhiben. De este modo, actúan inhibiendo la progresión a través del punto de restricción en G1. Dos proteínas p21 y p27 actúan sobre la mayoría de los complejos ciclina-CDK de forma inhibitoria. Sin embargo, p21 y p27 actúan sobre los complejos ciclina D-CDK4/6 de forma

estimuladora. La señalización de los RE activan a la ciclina D y reprime los promotores de p21. Dado que las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) son tan importantes para la proliferación, no es de extrañar que se hayan convertido en un objetivo farmacológico para el tratamiento del cáncer. Se han realizado varios estudios aleatorizados sobre ICDK4/6 todos ellos en combinación con terapia endocrina. Los ICDK4/6 son especialmente eficaces en modelos de CM con RH (+) y HER2 (-).⁽¹⁰⁾

Los efectos de los ICDK4/6 Palbociclib, Ribociclib, y Abemaciclib en combinación con inhibidores de la aromatasa (IA) no esteroideos se estudiaron en mujeres posmenopáusicas ER (+), HER2 (-) con CM avanzado en el contexto de primera línea en tres grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA's) fase III, PALOMA 2 (Palbociclib), MONALEESA-2 (Ribociclib), y MONARCH- 3 (Abemaciclib). Los tres ICDK4/6 prolongaron significativamente la SLP con *hazard ratio* (HR) prácticamente idénticos [24.8 vs 14.5 meses (HR 0.58; $p < 0.001$) para Palbociclib, 25.3 vs 16.0 meses (HR 0.56; $p < 0.001$) para Ribociclib y 28. vs 14 meses (HR 0.54; $p < 0.001$) para Abemaciclib].⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Actualmente, las cifras continúan siendo alarmantes en cuanto incidencia y mortalidad en pacientes con CM, motivo por el cual, representa un problema de salud pública en México y el mundo. (4) Sin embargo a pesar de los avances no es posible determinar cuál es el grupo de pacientes que se benefician mayormente con estos tratamientos. Aproximadamente entre el 25 y el 35% de las pacientes no responden al tratamiento o adquieren resistencia poco después del inicio de este.⁽¹⁰⁾

En los estudios del mundo real las cifras de SLP son menores, por ejemplo:

En una de las cohortes más grandes de Estados Unidos, se exploró el tratamiento con Palbociclib + IA en una población de 2,888 pacientes RH(+), HER-2 (-), demostró una SLP de 19.3 (17.5-20.7) vs 13.9 (12.5-15.2) meses comparado con únicamente dar IA (HR = 0.70 [IC 95%, 0.62-0.78]; $P < 0,0001$). En contraste, el estudio PALOMA-2 (ECA) demostró una SLP de 24.8 vs 14.5 meses (HR 0.58; $p < 0.001$) cuando se agregó Palbociclib a IA vs IA en monodroga. Con esto observamos una diferencia en SLP de 5.5 meses y 12% de diferencia en riesgo absoluto de progresión cuando comparamos el escenario controlado vs "del mundo real".⁽¹⁵⁾

KARMA, un registro de pacientes que recibieron tratamiento de primera línea con Ribociclib e IA para el CM metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2(-), se diseñó para analizar los resultados del tratamiento y la supervivencia en el mundo real. Se analizaron los datos de 160 pacientes en 17 centros. La mediana de seguimiento es de 36.5 meses. En comparación con MONALEESA-2, los pacientes eran más jóvenes (54.3 frente a 62 años), con mayores tasas de metástasis sólo óseas (31% frente a 21%). Un total de 63 de 160 (39%) pacientes permanecen en tratamiento. El 56% de los pacientes sufrió al

menos una reducción de dosis, siendo la neutropenia (68%) y la alteración de enzimas hepáticas (17%) los principales motivos. Un total de 17 de 160 (11%) interrumpieron el tratamiento debido a toxicidad, sin que se produjera ninguna muerte relacionada con el tratamiento. No se alcanzó la mediana de la SLP (*IC del 95%: 29.9-NR*), siendo la SLP a los 12 y 18 meses del 76% y el 67%, respectivamente, frente a los 25.3 meses, el 73% y el 63% en MONALEESA-2. La cohorte del registro KARMA logró una SLP superior (> 36.5 meses) a la de MONALEESA-2, debido potencialmente a unas características basales de la enfermedad más favorables.⁽¹⁶⁾

En un tercer estudio del mundo real, se analizó a pacientes que utilizaron de novo Abemaciclib independientemente de la línea de tratamiento sistémico. En este análisis se incluyeron 454 pacientes (edad media 57.7 años). 35.0% (n = 159) utilizaron Fulvestrant, 29.3% (n = 133) IA, 10.4% (n = 47) monodroga con Abemaciclib 200 miligramos (mg) y 25.3% (n = 115) otras terapias. La quimioterapia previa y el uso de ICDK4/6 estuvieron presentes en el 23.8% y el 49.8% de todos los pacientes, respectivamente. Las metástasis viscerales en el momento del inicio de tratamiento con Abemaciclib estuvieron presentes en 50.4% en el grupo de IA, 49.7% en el grupo de Fulvestrant y 55.3% en el grupo de monoterapia con Abemaciclib 200 mg. El 33.7% de la población total presentó metástasis hepáticas. Entre las pacientes sin uso previo de ICDK4/6, la mediana del tiempo a discontinuación del tratamiento para las pacientes que recibieron Abemaciclib + IA no se alcanzó [*IC 95% 430-no alcanzado en días*], Abemaciclib + Fulvestrant [531 días (*IC 95% 281-no alcanzado en días*)], y Abemaciclib monoterapia [141 días (*IC 95% 80- no alcanzado en días*)]. No se alcanzó la mediana de tiempo a inicio de quimioterapia sistémica para los grupos Abemaciclib + IA y Abemaciclib + Fulvestrant, y la mediana de tiempo al inicio de quimioterapia sistémica para Abemaciclib monodroga fue de 535 días (*IC 95%: 181-no alcanzado en días*). La adherencia a la medicación fue del 88.7% y los costes por pérdida de medicación entre las pacientes con al menos una modificación de la dosis fueron de \$808.12 y \$452.2 dólares por paciente-mes. La duración media del seguimiento de todos los pacientes fue de 350 días.⁽¹⁷⁾

Como describimos previamente, la evaluación de las pacientes “del mundo real” y los ECA’s han sido discrepantes entre los diferentes ICDK4/6 en SLP, el cual es el objetivo primario de los principales estudios con ICDK4/6.

Es bien conocido que la población mexicana difiere en las características clínicas-patológicas de las pacientes con CM con el resto del mundo (edad, etapa al diagnóstico, índice de masa corporal (IMC), etc.), además no se han evaluado las características patológicas asociadas a la respuesta por lo que determinarlas será un primer paso para dirigir el tratamiento en nuestra población. Hasta la fecha, se carece de marcadores clínicos y bioquímicos fiables para identificar a las pacientes que desarrollarán

resistencia intrínseca o adquirida, además una de las limitantes del por qué no hay información en nuestra población es el costo elevado de este tratamiento (De 60 a 150 mil pesos por mes).

JUSTIFICACIÓN.

El CM representa el tumor maligno con mayor incidencia a nivel mundial en ambos sexos y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en México y el mundo.

Se clasifica de acuerdo con la expresión de receptores (RP, RE, HER-2) en Luminal A like [RE (+) RP (+)], Luminal B like [RE(-) RP(+)], HER-2 (+++), Triple positivo y TN. El subtipo molecular más común es el luminal A like [HR (+) /HER2(-)] con el 65% de los casos.

Los ICDK4/6, son el estándar de tratamiento en el mundo, debido a que mejoran el beneficio observado con la terapia endocrina (TE) en SLP, tasa de respuesta objetiva (TRO) y SG.

La población mexicana difiere en las características clínico-patológicas de las pacientes del resto del mundo (edad, etapa al diagnóstico, IMC, subtipos biológicos). Sin embargo, no tenemos evidencia sustancial en la evaluación de la respuesta tanto en estudios aleatorizados como en “estudios del mundo real” con estas nuevas terapias con ICDK4/6 + IA.

Los estudios fase 3 con los que se aprobó el tratamiento con ICDK4/6 (PALOMA-2, MONALEESA-2, MONARCH-3) no incluyen mujeres mexicanas. Estos ECA’s son escenarios controlados con pacientes en buen estado funcional. Cuando se analizan los estudios “del mundo real” se han encontrado diferencias en cuanto a SLP.

En comparación con el estudio más grande del mundo real en población norteamericana previamente mencionado, la SLP es aproximadamente 5 meses menor (19.3 en el mundo real vs 24.8 meses en el ECA PALOMA-2). En otros estudios previamente mencionados, las diferencias son discrepantes.

Conocer si nuestras pacientes responden de la misma manera que las pacientes de los ECA’s, nos ayudaría a reconocer cuales serían las mujeres que más se beneficiarían de utilizar ICDK4/6 + IA.

Una de las razones por las que no hay información en nuestra población es el costo elevado de este tratamiento (De 60 a 150 mil pesos por mes). Debido a la población que atendemos en el centro médico ABC, nuestro hospital es pionero en el uso de este tratamiento, tiene la disponibilidad de datos, motivo por lo que vemos viable analizar estos datos para determinar si podrían influir con la respuesta al tratamiento analizando los factores clínicos y patológicos de las pacientes con diagnóstico de CM avanzado con RH(+) intentando de esta forma establecer el perfil del paciente que se beneficiaría más de ICDK4/6.

OBJETIVOS.

Objetivo primario.

Evaluar los factores clínicos y patológicos asociados con SLP en pacientes con CM metastásico con expresión de receptores hormonales tratados con ICDK4/6.

Objetivos secundarios.

- I. Evaluar la TRO (% de pacientes que respondieron al tratamiento + % de pacientes que se mantuvieron con enfermedad estable según criterios RECIST 1.1).
- II. SG (Tiempo del inicio del inicio del tratamiento con ICDK4/6 hasta la muerte de las pacientes).
- III. Eventos adversos (EA's).

HIPÓTESIS.

Hipótesis alterna.

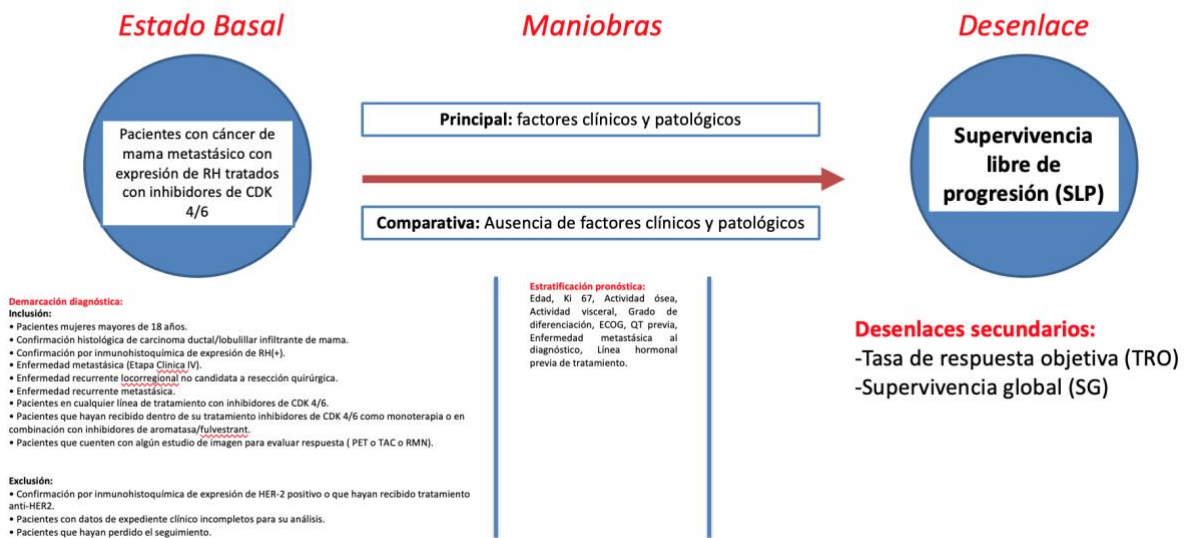
Existen factores clínicos y patológicos en las pacientes con CM metastásico con expresión de RH que se asocian con mayor SLP en el tratamiento ICDK4/6 (Figura 1).

Hipótesis nula.

No existen factores clínicos y patológicos en las pacientes con CM metastásico con expresión de RH que se asocian con mayor SLP en el tratamiento ICDK4/6 (Figura 1).

Figura1. Modelo Arquitectónico.

Modelo Arquitectónico



MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Observacional, retrospectivo, descriptivo, cohorte.

Universo de la población.

Pacientes del Centro Médico ABC.

Criterios de inclusión.

- Pacientes mujeres mayores de 18 años.
- Confirmación histológica de carcinoma ductal/lobulillar infiltrante de mama.
- Confirmación por inmunohistoquímica de expresión de RH(+).
- Enfermedad metastásica (Etapa Clínica IV).
- Enfermedad recurrente locorregional no candidata a resección quirúrgica.
- Enfermedad recurrente metastásica.
- Pacientes en cualquier línea de tratamiento con ICDK4/6.
- Pacientes que hayan recibido dentro de su tratamiento ICDK4/6 como monoterapia o en combinación con IA/Fulvestrant.
- Pacientes que cuenten con algún estudio de imagen para evaluar respuesta (PET, TAC ó RMN).

Criterios de exclusión.

- Confirmación por inmunohistoquímica de expresión de HER-2 (+++) o que hayan recibido tratamiento con medicamentos que bloqueen a HER-2.
- Pacientes con datos de expediente clínico incompletos para su análisis.
- Pacientes que hayan perdido el seguimiento.

Procedimientos generales.

1. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con CM metastásico que expresan RH y HER-2(-) diagnosticados en el periodo de enero 2016 a Junio 2023.
2. Se capturaron los datos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a la base de datos, se omitieron los nombres y se recolectaron todas las variables definidas en el protocolo de investigación.
3. Los datos se recolectaron de las siguientes fuentes:
 - a) Registros de base de datos de laboratorio clínico.
 - b) Registros de patología.
 - c) Expediente médico electrónico TIMSA.
 - d) Expediente físico.
4. El resguardo de la información consistió en una base de datos encriptada con contraseña, la cual se resguardó en físico en una sola computadora y no contiene datos de identificación personal de los pacientes.

Tabla 1. Descripción de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Identificador (ISH/Iniciales)	Serie de números/letras con el que se identificará a cada paciente	Números/letras asignado a cada paciente	Cuantitativa continua/nominal	0 - α números/ letras
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa discreta	0 – α años
Peso al Inicio del tratamiento con ICDK4/6	Peso en kilogramos al diagnóstico de las pacientes	Peso en kilogramos al diagnóstico de las pacientes	Cuantitativa discreta	0 – α kilogramos
Talla en metros	Talla en metros de las pacientes	Talla en metros de las pacientes	Cuantitativa discreta	0 – α metros
IMC	Cociente del peso en kilogramos sobre la talla al cuadrado de los pacientes	kg/m ² de los pacientes	Cuantitativa continua	0 – α kg/m ²
Sobrepeso/ Obesidad	IMC de 25kg/m ² o más en el momento de llegada	IMC de 25kg/m ² o más en el momento de llegada	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
ECOG	Descripción del estado funcional de un paciente, basado en definiciones estandarizadas	Estado funcional del paciente	Cualitativa nominal	0-5
Tabaquismo	Consumo habitual de tabaco	Presencia o ausencia de consumo de tabaco actual o previo	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
IT (índice tabáquico)	Forma de cuantificar la intensidad y duración del consumo de tabaco	(Número de cigarros * Años de tabaquismo) /20	Cuantitativa continua	0- α

Neutrófilos	Cuenta total de neutrófilos en biometría hemática al momento del diagnóstico o antes del inicio del tratamiento	Cuenta total de neutrófilos en biometría hemática al momento del diagnóstico o antes del inicio del tratamiento	Cuantitativa continua	0 - α células/mm ³
Linfocitos	Cuenta total de linfocitos en biometría hemática al momento del diagnóstico o antes del inicio del tratamiento	Cuenta total de linfocitos en biometría hemática al momento del diagnóstico o antes del inicio del tratamiento	Cuantitativa continua	0 - α células/mm ³
Índice Neutrófilo/Linfocito	Cociente entre el recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos	Cociente entre el recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos y su valor es adimensional	Cuantitativa continua	0- α
Menopausia	Cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas	Día del año donde inicia 12 meses consecutivos en amenorrea	Cualitativa Nominal	1 Premenopausia 2 Postmenopausia
Tipo de tumor	Variedad histológica de tumor.	Tipo histológico de tumor reportado por medico patólogo de biopsia.	Cualitativa nominal	1 DUCTAL 2 LOBULILLAR 3 OTROS
Grado de diferenciación	Grado de diferenciación celular según a la escala de Bloom-Richardson modificada para CM	G1: (grado bajo o bien diferenciado) G2: (grado intermedio o moderadamente diferenciado) G3: (grado alto o escasamente diferenciado)	Cualitativa nominal	1 G1 (bien diferenciado) 2 G2 (moderadamente diferenciado) 3 G3 (pobrememente diferenciado)
RE (+)	Porcentaje de positividad a RE	Positivo si RE \geq 1%	Cuantitativa discreta	1-100%
RP (+)	Porcentaje de positividad a RP	Positivo si RP \geq 1%	Cuantitativa discreta	1-100%
HER-2 low	Niveles de HER-2 de (++, +) o FISH negativo	HER-2 (++) mediante inmunohistoquímica o HER-2 (+/++) con FISH negativo.	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Ki 67	Marcador de proliferación celular medido por inmunohistoquímica	% de proliferación celular por inmunohistoquímica	Cuantitativa discreta	1-100%
Fecha de diagnóstico	Fecha (dd/mm/aaaa) en que concluyó diagnóstico de CM mediante confirmación histológica	Fecha de confirmación diagnóstico de CPCNP mediante confirmación histológica	Cualitativa nominal	Fecha
Etapla clínica al diagnóstico	Estadificación según las guías AJCC 8va edición.	Etapla clínica de acuerdo a TNM al diagnóstico	Cuantitativa discreta	1 In situ 2 Localizado 3 Localmente avanzado 4 Metastásico
Adyuvancia hormonal	Adyuvancia con TE o inhibidores de CDK 4/6	¿Tuvo adyuvancia hormonal en algún punto del tratamiento?	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Tipo de Adyuvancia hormonal	Adyuvancia con TE o inhibidores de CDK 4/6	¿Qué tratamiento recibió de adyuvancia hormonal?	Cualitativa nominal	1 IA 2 Tamoxifeno

Meses de Adyuvancia hormonal	Años con TE o inhibidores de CDK 4/6	Número de años que recibió adyuvancia hormonal	Cuantitativa discreta	0-120
Quimioterapia previa	Uso de quimioterapia en el contexto de neoadyuvancia o adyuvancia	¿La paciente utilizó quimioterapia en neoadyuvancia o adyuvancia?	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Intención de Quimioterapia	quimioterapia neoadyuvante o adyuvante	¿Recibió quimioterapia neoadyuvante o adyuvante?	Cualitativa nominal	1 Neoadyuvancia 2 Adyuvancia
Radioterapia ciclo mamario completo	Radioterapia adyuvante estándar (ciclo mamario completo) posterior al término de quimioterapia	Recibió radioterapia adyuvante posterior al término de quimioterapia	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de recurrencia de la enfermedad / Enfermedad metastásica de novo	Fecha (dd/mm/aaaa) en que recurrió el CM mediante confirmación histológica posterior a tratamiento inicial con un periodo de tiempo indetectable por imagen según criterios RECIST 1.1 / Fecha (dd/mm/aaaa) de diagnóstico de enfermedad metastásica	Fecha de confirmación de recurrencia / metástasis de novo de CM mediante confirmación histológica	Cualitativa nominal	Fecha
Tiempo a la recurrencia de la enfermedad (meses)	Tiempo desde el inicio de primer tratamiento (mastectomía, adyuvancia, radioterapia) en etapa clínica temprana, hasta la recurrencia de la enfermedad	Tiempo hasta la recurrencia de la enfermedad.	Cuantitativa discreta	0 – α meses
Recurrencia / Metástasis de Novo	Evidencia clínico-patológica de CM posterior a tratamiento inicial / Evidencia de enfermedad metastásica de novo	Evidencia clínico-patológica de CM posterior a tratamiento inicial con un periodo de tiempo indetectable por imagen según criterios RECIST 1.1 / Evidencia de enfermedad metastásica de novo	Cualitativa Discreta	1 RECURRENCIA 2 METÁSTASIS DE NOVO
Metástasis óseas	Evidencia de enfermedad metastásica ósea	Evidencia de células de CM en hueso	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Solamente metástasis óseas	Evidencia de enfermedad metastásica ósea sin otras metástasis asociadas	Evidencia de células de CM en hueso sin otros sitios asociados	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Metástasis ganglionares	Evidencia de enfermedad metastásica ganglionar	Evidencia de células de CM en ganglios	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Metástasis pulmonares	Evidencia de enfermedad metastásica pulmonar	Evidencia de células de CM en pulmón	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Metástasis hepáticas	Evidencia de enfermedad metastásica hepática	Evidencia de células de CM en hígado	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Metástasis viscerales	Evidencia de enfermedad metastásica en pulmón e hígado	Evidencia de células de CM en pulmón e hígado	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No

Metástasis en sistema nervioso central	Evidencia de enfermedad metastásica en sistema nervioso central	Evidencia de células de CM en sistema nervioso central	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Radioterapia a Sistema nervioso central	Uso de radioterapia en sistema nervioso central	¿La paciente recibió tratamiento con radioterapia a sistema nervioso central?	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Otros sitios de metástasis	Evidencia de enfermedad metastásica en otros sitios	Evidencia de células de CM en otros sitios	Cualitativa Dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de inicio de tratamiento con ICDK4/6	Fecha (dd/mm/aaaa) en que inició tratamiento sistémico con ICDK4/6	Fecha (dd/mm/aaaa) en que inició tratamiento sistémico con ICDK4/6	Cualitativa nominal	Fecha
Edad al inicio de tratamiento con ICDK4/6	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el inicio de tratamiento con ICDK4/6	Categorización de los años cumplidos del paciente al inicio de tratamiento con ICDK4/6	Cuantitativa discreta	0 – α años
Línea de tratamiento en la que recibió ICDK4/6	Línea de tratamiento en que recibió ICDK4/6	Número de línea de tratamiento sistémico en donde recibió ICDK4/6	Cualitativa nominal	1 1ª 2 2ª 3 3ª 4 \geq 4ª
Tratamiento con ICDK4/6	Tipo de ICDK4/6	Tipo de ICDK4/6	Cualitativa nominal	1 Palbociclib 2 Ribociclib 3 Abemaciclib
Tipo de hormonoterapia asociada a ICDK4/6	Tratamiento oncológico ofrecido al paciente asociado a ICDK4/6	Variedad de tratamiento que ha recibido el paciente asociado a ICDK4/6	Cualitativa nominal	1 inhibidor de aromatasa 2 Fulvestrant 3 inhibidor de aromatasa + Bloqueo GnRH 4 Fulvestrant + Bloqueo GnRH
Fecha de progresión de la enfermedad	Fecha (dd/mm/aaaa) en que progresó la enfermedad posterior a inició con ICDK4/6	Fecha (dd/mm/aaaa) en que progresó la enfermedad posterior a inició con ICDK4/6	Cualitativa nominal	Fecha
Progresión de la enfermedad	Evidencia clínico-patológica de progresión de la enfermedad posterior a tratamiento con ICDK4/6 según criterios RECIST 1.1	Evidencia clínico-patológica de progresión de la enfermedad posterior a tratamiento con ICDK4/6 según criterios RECIST 1.1	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de muerte	Fecha (dd/mm/aaaa) en que falleció la paciente	Fecha (dd/mm/aaaa) en que falleció la paciente	Cualitativa nominal	Fecha
Muerte	Evidencia clínico-patológica de muerte de la paciente o en el expediente	Evidencia clínico-patológica de muerte de la paciente o en el expediente	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Fecha de último seguimiento	Fecha (dd/mm/aaaa) en la que tuvo la última consulta la paciente con registro en el expediente	Fecha (dd/mm/aaaa) en la que tuvo la última consulta la paciente con registro en el expediente	Cualitativa nominal	Fecha
Tiempo de seguimiento (meses)	Periodo de tiempo que se le dio seguimiento a la paciente en el expediente clínico	Categorización de los años de seguimiento de la paciente	Cuantitativa discreta	0 – α meses

Supervivencia libre de progresión (meses)	Tiempo desde el comienzo del tratamiento del CM con ICDK4/6 durante el cual no existe evidencia de progresión de la enfermedad	Número de pacientes que transcurrido un período de tiempo desde el comienzo del tratamiento con ICDK4/6 no han progresado, según criterios de RECIST 1.1	Cuantitativa discreta	0 – α meses
Supervivencia Global (meses)	Tiempo desde el comienzo del tratamiento del CM con ICDK4/6 durante el cual los pacientes siguen vivos	Número de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento	Cuantitativa discreta	0 – α meses
Mejor respuesta al tratamiento	Evaluación del tamaño del tumor que permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan	Evaluación según criterios de RECIST 1.1	Cualitativa nominal	1 Respuesta completa 2 Respuesta parcial 3 Enfermedad estable 4 Progresión de la enfermedad
Eventos adversos cualquier grado	Efecto adverso indeseable secundario a un tipo de tratamiento	Efecto deletéreo secundario al inicio de algún tipo de tratamiento según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Neutropenia	Disminución del número de neutrófilos totales	Disminución del número de neutrófilos totales < 1500 cel/mm3 según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Linfopenia	Disminución del número de linfocitos totales	Disminución del número de linfocitos totales < 800 cel/mm3 según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Anemia	Disminución de la hemoglobina en 100 mililitros de sangre	Disminución de la hemoglobina <10 g/dL según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Trombocitopenia	Disminución de la cuenta plaquetaria en sangre	Disminución de plaquetas < 75,000 cel/mm3 según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Fatiga	Desorden caracterizado por un estado de debilidad generalizada con incapacidad pronunciada para reunir la energía suficiente para realizar las actividades cotidianas.	Desorden caracterizado por un estado de debilidad generalizada con incapacidad pronunciada para reunir la energía suficiente para realizar las actividades cotidianas según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Diarrea	Aumento de <4 evacuaciones al día con respecto al valor basal; aumento leve de la producción de materia fecal con respecto al valor basal	Aumento de <4 evacuaciones al día con respecto al valor basal; aumento leve de la producción de materia fecal con respecto al valor basal según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Eventos tromboembólicos	Trastorno caracterizado por la oclusión de un vaso sanguíneo por un trombo que ha migrado desde un lugar distal a través del torrente sanguíneo	Trastorno caracterizado por la oclusión de un vaso sanguíneo por un trombo que ha migrado desde un lugar distal a través del torrente sanguíneo según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No

Eventos cardiovasculares	Cualquier trastorno que involucre el sistema cardiovascular (infarto agudo al miocardio, angina, falla cardiaca, arritmias, tromboembolia pulmonar)	Cualquier trastorno que involucre el sistema cardiovascular (infarto agudo al miocardio, angina, falla cardiaca, arritmias, tromboembolia pulmonar) según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Eventos adversos grado 3/4	Efecto adverso indeseable secundario a un tipo de tratamiento grado 3/4	Efecto deletéreo secundario al inicio de algún tipo de tratamiento grado 3/4 según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Eventos adversos hematológicos grado 3/4	Disminución del número de linfocitos, neutrófilos, hemoglobina y plaquetas totales grado 3/4	Disminución del número de linfocitos < 500 cel mm ³ ; neutrófilos totales < 1000 cel mm ³ ; hemoglobina < 8 g/dL y plaquetas < 50,000 cel mm ³ según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Eventos adversos gastrointestinales grado 3/4	Cualquier tipo de evento adverso gastrointestinal grado 3/4	Cualquier tipo de evento adverso gastrointestinal grado 3/4 según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Disminución de dosis por eventos adversos	Reducción de dosis farmacológica secundaria a EA's	Reducción de dosis farmacológica secundaria a EA's según CTCAE Versión 6.0	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No
Interrupción del tratamiento	Interrupción del tratamiento establecido con ICDK4/6 por cualquier motivo	Interrupción del tratamiento establecido con ICDK4/6	Cualitativa dicotómica	1 Si 2 No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se recolectaron factores clínicos y patológicos de cada paciente.

Se utilizó estadística descriptiva para establecer la frecuencia y distribución de las principales variables como sexo, edad, tabaquismo, índice tabáquico (IT), sobrepeso/obesidad, fecha de diagnóstico, ECOG (Escala Eastern Cooperative Oncology Group), premenopausia, menopausia, postmenopausia, tipo de tumor, estadio clínico, tratamiento recibido, línea en la que inició tratamiento con ICDK4/6, bloqueo central de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), adyuvancia hormonal, quimioterapia previa, radioterapia a sistema nervioso central, expresión de RH, expresión RE, expresión de RP, expresión de HER-2 (+++), % Ki-67 (antígeno Ki-67), grado de diferenciación, etapa clínica al diagnóstico, recurrencia de la enfermedad, tiempo a la recurrencia de la enfermedad, metástasis al diagnóstico, metástasis óseas al inicio con ICDK4/6, metástasis pulmonares al inicio con ICDK4/6, metástasis hepáticas al inicio con ICDK4/6, metástasis a sistema nervioso central al inicio con ICDK4/6, otros sitios de metástasis al inicio con ICDK4/6, índice neutrófilo-linfocito (INL), SLP, SG, TRO y EA.

Al tener una muestra de más de 20 pacientes, utilizaremos la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar la distribución; con un valor de $p > 0.05$ se consideró distribución normal. Para aquellas variables de distribución normal usamos medias y desviación estándar, para aquellas de libre distribución medianas y rango intercuartil.

Nuestras poblaciones son: no relacionadas, tres grupos; por lo que para contrastar las características entre los pacientes utilizaremos para variables cuantitativas Anova o Kruskal-Wallis (distribución normal o libre distribución respectivamente); y para variables cuantitativas se utilizará Chi cuadrada.

Para graficar las supervivencias utilizaremos curvas de Kaplan Meier, para calcular *HR* utilizamos la prueba de COX.

Para analizar el desenlace primario (SLP) y su asociación se con factores clínicos y patológicos, se utilizarán Chi-cuadrada y Odds-ratio. Los datos fueron introducidos y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 25.

Tamaño de la muestra.

A conveniencia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente protocolo de investigación se llevará a cabo conforme a los aspectos éticos que rigen todo proceso de investigación, teniendo como principal exponente a la declaración de Helsinki, la declaración de Ginebra, el código internacional de ética médica, así como también será realizado con estricto apego al artículo 17 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

Tanto el protocolo como la base de datos y el consentimiento informado fueron elaborados de acuerdo a la Declaración de Helsinki, las Normas de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

Confidencialidad.

Se asignará un folio numérico a cada paciente incluido. El folio identificará a cada sujeto sin emplear datos como nombre o afiliación que lo pueda identificar. La base de datos de folios y su correspondencia con cada sujeto será almacenada, resguardada y utilizada en el equipo de cómputo con el que se cuenta para dichos fines en específico, al cual tendrán acceso el investigador, colaboradores y los tutores del presente trabajo.

Recursos, financiamiento y factibilidad.

No se cuenta con financiamiento.

El Centro Médico ABC, cuenta con el sistema de expediente médico electrónico

TIMSAS, Mis Resultados ABC y FARMIS (programa registro de administración de quimioterapia), que nos permitirá obtener el registro de pacientes.

Recursos humanos.

- Investigador y asesores.
- Colaboradores

Recursos materiales.

- Centro Médico ABC.
- Expediente clínico físico.
- Expediente médico electrónico TIMSA.
- ONCOFARMIS (programa registro de administración de quimioterapia).
- Computadora portátil.

Recursos financieros.

Serán cubiertos por el investigador.

Conflicto de intereses y vinculación con la industria farmacéutica.

Los investigadores involucrados no muestran conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación con la industria farmacéutica.

Factibilidad de estudio.

En cuanto a recursos humanos, económicos y de infraestructura, no existe impedimento de estos para la realización del estudio.

DICTAMEN APROBACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

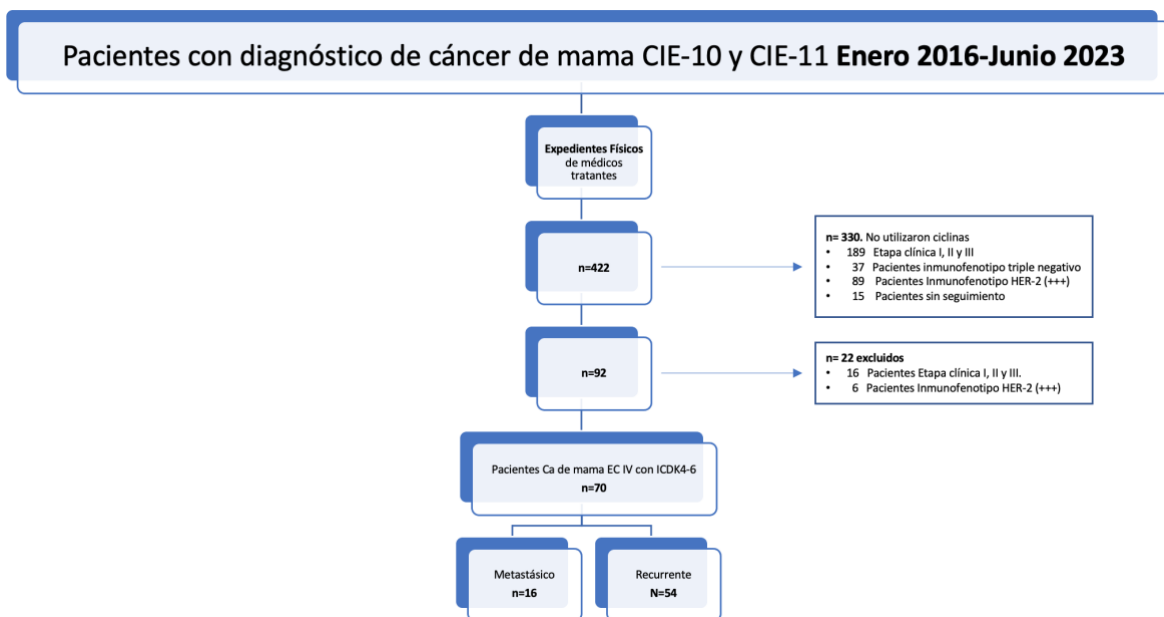
Este protocolo fue revisado y aprobado por los comités de ética e investigación del Centro Médico ABC con número de registro: **CMABC-23-11**

RESULTADOS.

Se revisaron 442 expedientes de pacientes potencialmente candidatos a ICDK4/6 en el periodo comprendido entre enero de 2016 a junio de 2023, 330 pacientes fueron excluidos. Noventa y dos pacientes tuvieron tratamiento con ICDK4/6, 22 fueron excluidos, 16 pacientes por ser etapas locales o localmente avanzadas, 6 pacientes por tener HER-2 (+++).

Setenta pacientes con CM metastásico con RH (+), HER-2(-) tratadas con ICDK4/6 en cualquier línea de tratamiento del centro médico ABC fueron incluidas en este análisis (Figura 2).

Figura 2. Diagrama CONSORT.



Características basales de la población.

Al inicio de la terapia con ICDK4/6, la media de edad de las pacientes fue de 58.23 años [DE 12.54], el 100% de los pacientes fueron mujeres. La mediana de IMC fue de 23.03 [RIC 20.66-25.01], 51 (72.9%) tuvieron peso normal, 17 (24.3%) sobrepeso y 2 (2.9%) obesidad. El estado funcional al inicio de la terapia con ICDK4/6 se midió mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncología Grupo) encontrando que 5 (71%) fueron ECOG 0, 35 (50%) ECOG 1 y 30 (42.9%) ECOG 2. 52 mujeres eran postmenopáusicas. Veinticinco pacientes (35.7%) fumaron, el IT fue de 7.5 [RIC 2.8-20.00]. El INL tuvo una mediana de 2.27 [RIC 1-45-3.07] (Tabla 2).

La histología tumoral con mayor prevalencia fue ductal infiltrante en 51 pacientes (72.9%) seguida de la lobulillar infiltrante en 18 mujeres (25.7%), 1 paciente presentó histología tubular. La mediana de RE fue de 90% [RIC 80.00-96.00], de RP 59% [RIC 13.75-88.50], ki-67 de 20% [RIC 13.75-88.50]. Además, 40 pacientes (57.1 %) tuvieron HER-2 Low definido como una puntuación de ensayo por inmunohistoquímica de 1+ o 2+ sin amplificación en el ensayo de hibridación fluorescente in situ (FISH) (Tabla 2).

Al diagnóstico 16 pacientes (22.9%) se diagnosticaron en etapa metastásica y 54 (77.1%) por recurrencia (Tabla 2).

En las pacientes que recurrieron la supervivencia libre de recurrencia (SLR) fue de 68 meses [RIC 29.50-115.00], 48 tuvieron adyuvancia hormonal, la mediana de adyuvancia hormonal fue 60 meses, tamoxifeno fue la droga más común (75%). La mayoría utilizó quimioterapia 37 (52.9%), 13 (35.1%) en escenario neoadyuvante y 24 (64.9%) adyuvante. 48 (68.6%) pacientes recibieron radioterapia adyuvante (Tabla 2).

Con respecto al patrón de metástasis, 10 pacientes (14.3%) tuvieron un sitio de metástasis, 25 (35.7%) dos sitios, 20 (28.6%) tres sitios, 12 (17.1%) cuatro sitios y 3 (4.3%) cinco sitios metastásicos. Los principales sitios de metástasis fueron: óseo 52, (74.3%), 47 ganglionares (67.1%), 23 pulmonares (32.9%), 27 hepáticas (38.6%), 4 a sistema nervioso central (5.7%) y 31 pacientes (44.3%) tuvieron metástasis en otros sitios (suprarrenales, locorregionales ó tejidos blandos) (Tabla 2).

Las 4 pacientes con metástasis a sistema nervioso central fueron tratadas con algún tipo de radioterapia a cráneo (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de la población al inicio del tratamiento con inhibidores de cinasas dependiente de ciclina 4 y 6 (ICDK4/6).

Características basales de las pacientes al inicio de tratamiento con ICDK4/6		N=70
Edad — años		58.23 [DE 12.54]
Sexo (%)		
	Mujeres	70 (100)
	Hombres	0 (0)
Talla — metros		1.60 [DE 0.068]
Peso — kilogramos		61.08 [DE 9.72]
IMC *		23.03 [RIC 20.66-25.01]
Sobrepeso/Obesidad — IMC (%)		
	Peso normal	51 (72.9)
	Sobrepeso	17 (24.3)
	Obesidad	2 (2.9)
Tabaquismo (%)		
	Si	25 (35.7)
	No	45 (64.3)
Índice tabáquico (IT) **, n=45		7.5 [RIC 2.8-20.00]
ECOG *** (%)		
	0	5 (7.1)
	1	35 (50)
	2	30 (42.9)
	3	0 (0)
	4	0 (0)
Menopausia al Inicio del tratamiento con ICDK4-6 (%)		
	Si	52 (74.3)
	No	18 (25.7)
INL ****, n=42		2.27 [RIC 1-45-3.07]
Etapa Clínica al diagnóstico (%)		
	Localizado	21 (30)
	Localmente Avanzado	33 (47.1)
	Metastásico	16 (22.9)
Tipo de tumor N (%)		
	Ductal infiltrante	51 (72.9)
	Lobulillar infiltrante	18 (25.7)
	Otros (tubular)	1 (1.4)
Grado de diferenciación ***** (%)		
	1	4 (5.7)
	2	51 (72.9)
	3	15 (21.4)
% Receptores Estrógenos		90.00 [RIC 80.00-96.00]

% Receptores Progestágenos	59.00 [RIC 13.75-88.50]
% Ki-67	20.00 [RIC 15.00-30.00]
HER-2 Low ↓	
Si	40 (57.1)
No	30 (42.9)
Recurrencia/Metástasis de Novo (%)	
Recurrencia	54 (77.1)
Metástasis de Novo	16 (22.9)
Tiempo a la recurrencia — meses, n= 54	68.00 [RIC 29.50-115.00]
Adyuvancia Hormonal (%)	
Si	48 (68.6)
No	22 (31.4)
Tipo de Adyuvancia Hormonal n=48	
IA	12 (25.0)
Tamoxifeno	36 (75.0)
Duración de la adyuvancia hormonal — meses, n=48	60.00 [RIC 31.75-60.00]
Quimioterapia previa al uso de ICDK4-6 (%)	
Si	37 (52.9)
No	33 (47.1)
Intención de quimioterapia previa al uso de ICDK4-6 (%) n=37	
Neoadyuvancia	13 (35.1)
Adyuvancia	24 (64.9)
Radioterapia ciclo mamario completo (%)	
Si	48 (68.6)
No	22 (31.4)
Número de sitios Metastásicos (%)	
Uno	10 (14.3)
Dos	25 (35.7)
Tres	20 (28.6)
Cuatro	12 (17.1)
Cinco	3 (4.3)
Seis	
Sitio de Metástasis n (%)	
Óseo	52 (74.3)
Ganglionar	47 (67.1)
Pulmonar	23 (32.9)
Hepático	27 (38.6)
Sistema nervioso central	4 (5.7)
Otros	31 (44.3)
RT SNC (%)	4 (5.7)

Eventos adversos (EA's), Desviación Estándar (DE), Inhibidores de aromatasa (IA), Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4-6), Rango Intercuartil (RIC), Radioterapia sistema nervioso central (RT SNC).

* El índice de masa corporal (IMC) es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros. Peso normal = IMC 18-25, Sobre peso = IMC 25.1-29.9, Obesidad IMC ≥ 30.

** El índice tabáquico (IT) es la cantidad de cigarrillos fumados por día por la cantidad de años fumando/20 = número de paquetes/año.

***Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía de 0-5 puntuaciones más altas que indican peor estado funcional.

****Índice Neutrófilo-Linfocito (NL) es el cociente entre el recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos y se expresa como un valor adimensional.

***** La clasificación histológica de Bloom-Richardson modificada (o grado histológico) evalúa el grado de diferenciación histológica en cáncer de mama de 1-3 donde 1 es bien diferenciado, 2 es moderadamente diferenciado y 3 es pobremente diferenciado.

↓ El estado de HER2 low se definió como una puntuación de ensayo por inmunohistoquímica de 1+ o 2+ sin amplificación en el ensayo FISH.

Tratamiento con inhibidores de cinasas dependiente de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

Palbociclib fue el ICDK4/6 más frecuentemente utilizado en 60 pacientes (85.7%), seguido por Ribociclib 6 pacientes (8.6%) y Abemaciclib 4 pacientes (5.7%) (Tabla 3, Figura 3).

La línea de tratamiento en la cual recibieron ICDK4/6 fue: primera 45 pacientes (64.3%), 13 (18.6%) en segunda, 9 (12.9%) en tercera y 3 (4.3%) en cuarta línea (Tabla 3, Figura 3).

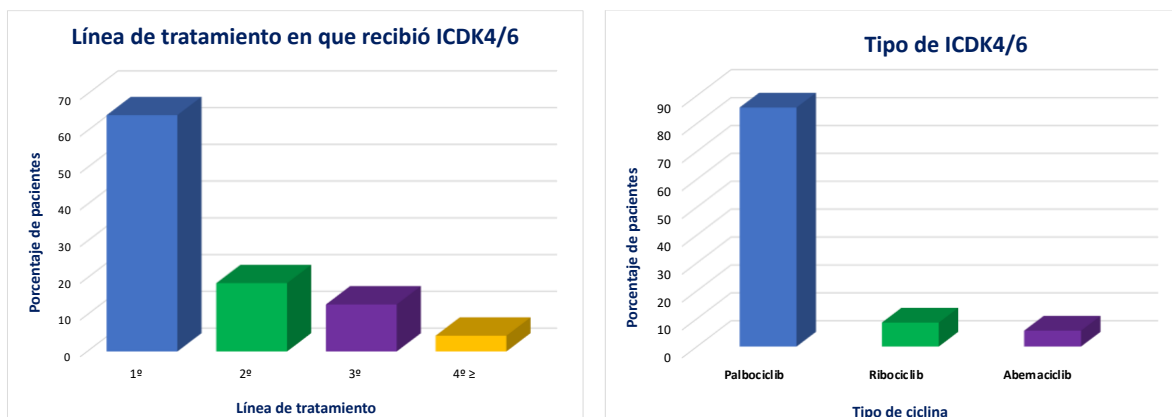
Todas las pacientes recibieron terapia hormonal, IA 41 (58.6%), Fulvestrant 27 (38.6%) y 2 pacientes recibieron doble bloqueo hormonal (IA + bloqueo GnRH) (Tabla 3, Figura 3).

Tabla 3. Tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

Característica	N=70
Línea de tratamiento en que recibió ICDK4/6 (%)	
1º	45 (64.3)
2º	13 (18.6)
3º	9 (12.8)
4º ≥	3 (4.3)
Tipo de ICDK4/6 (%)	
Palbociclib	60 (85.7)
Ribociclib	6 (8.6)
Abemaciclib	4 (5.7)
Tipo de hormonoterapia asociada a ICDK4/6 (%)	
Inhibidor de Aromatasa	41 (58.6)
Fulvestrant	27 (38.6)
Inhibidor de Aromatasa + Bloqueo GnRH	2 (2.9)
Fulvestrant + Bloqueo GnRH	0 (0)

Desviación Estándar (DE), Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4-6),Rango Intercuartil (RIC).

Figura 3. Línea y tipo de tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



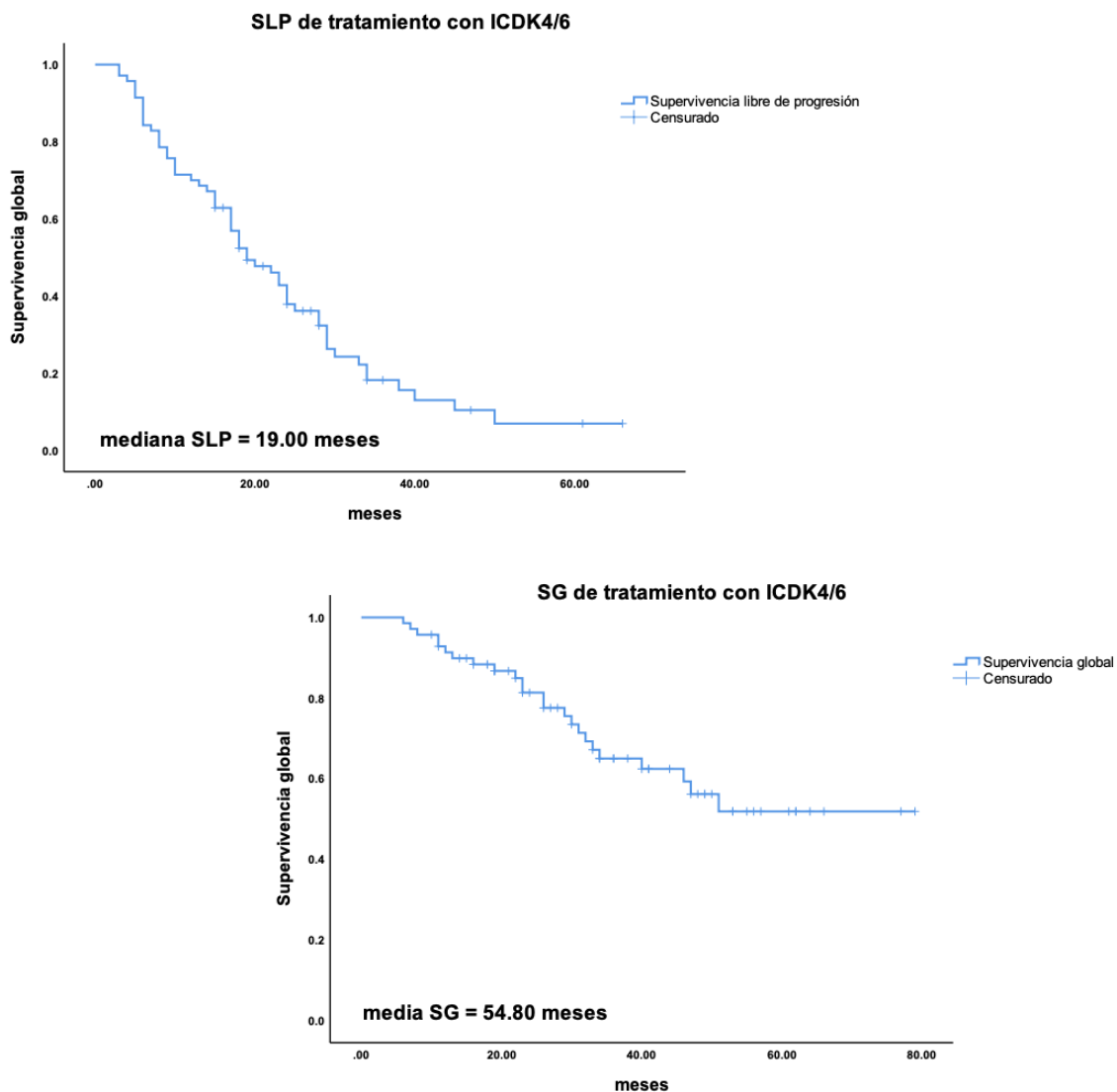
Eficacia del tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

La mediana de SLP fue de 19 meses [RIC 9.75-28.00], de ellas 14 pacientes (20%) continúan aún sin progresión de la enfermedad al momento de la escritura de este trabajo (Tabla 4, Figura 4)

La media de SG fue de 54.80 meses [DE 3.78]; 46 (65.7%) siguen vivas (Tabla 4, Figura 3).

La mediana de seguimiento fue de 30.5 meses [RIC 19-47] (Tabla 4).

Figura 4. Supervivencia libre de progresión y supervivencia global de tratamiento con inhibidores de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



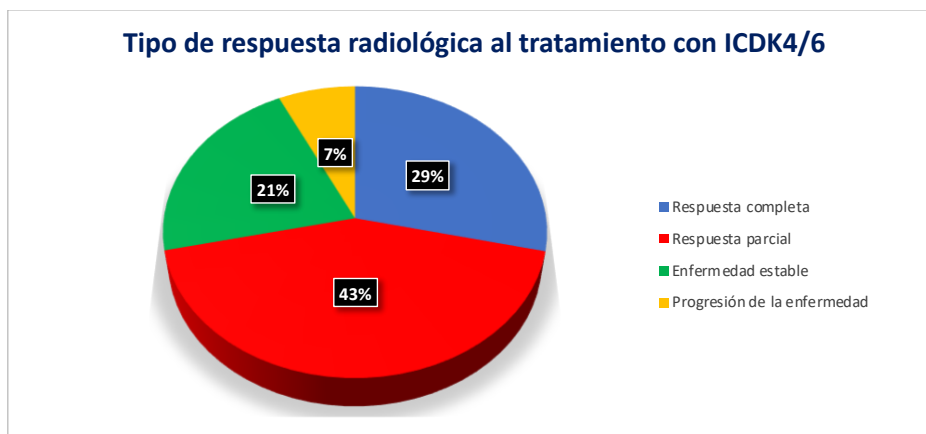
La TRO fue de 71.4%, 28.6% con respuesta completa y 42.9% con respuesta parcial; 21.4% mujeres su mejor respuesta fue estabilidad de la enfermedad mientras que 7.1% progresión (Tabla 4, Figura 5).

Tabla 4. Supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta.

N=70	
Supervivencia libre de progresión	19.00 [RIC 13.96-24.04]
Progresión de la enfermedad (%)	
Si	56 (80.0)
No	14 (20.0)
Supervivencia global	54.80 [DE 3.78]
Muerte (%)	
Si	24 (34.3)
No	46 (65.7)
Tiempo de seguimiento — meses	30.5 [RIC 19-47]
TRO, n (%)	50 (71.4)
Respuesta completa	20 (28.6)
Respuesta parcial	30 (42.9)
Enfermedad Estable	15 (21.4)
Progresión de la enfermedad	5 (7.1)
Total	70 (100%)

Desviación Estándar (DE), Rango Intercuartil (RIC), Supervivencia libre de progresión (SLP), Supervivencia global (SG), Tasa de respuesta objetiva (TRO).

Figura 5. Respuesta radiológica con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



Supervivencia de acuerdo con la línea de tratamiento en la que se utilizó inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

Evaluamos la SLP y SG en función a línea de tratamiento en que las pacientes recibieron ICDK4/6, obteniendo los siguientes resultados:

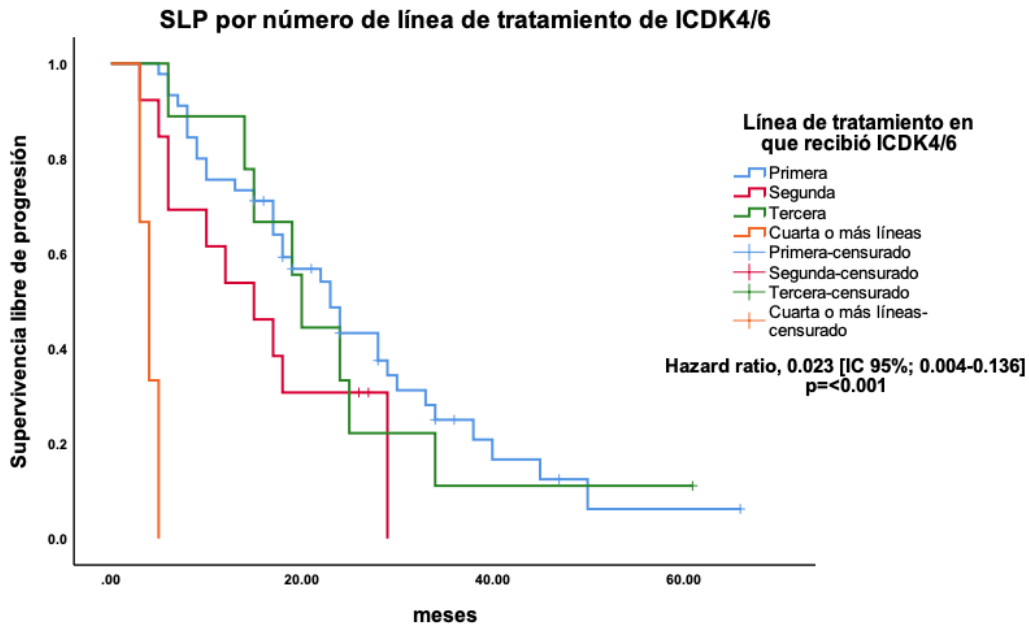
Pacientes tratadas en primera línea tuvieron una mediana de SLP de 23 meses [RIC 17.37-28.63], en segunda 15 meses [RIC 6.78-23.22], en tercera 20 meses [RIC 17.08-22.92] y en cuarta de 4 meses [RIC 2.40-5.60], $HR=0.023$ [IC 95%; 0.004-0.136], $p<0.0001$ mostrando una asociación de mayor SLP en pacientes que iniciaron el tratamiento sistémico con ICDK4/6 más temprano $HR=0.023$, [IC 95%; 0.004-0.136], $p<0.001$ (Tabla 5.1, Figura 6.1).

Tabla 5.1. Supervivencia libre de progresión por línea de tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

SLP por línea de tratamiento con ICDK 4/6	Progresión	(%)	SLP — meses [RIC]
Primera (n=45)	34	75.6	23.00 [RIC 17.37-28.63]
Segunda (n=13)	11	84.6	15.00 [RIC 6.78-23.22]
Tercera (n= 9)	8	88.8	20.00 [RIC 17.08-22.92]
Cuarta o más líneas (n=3)	3	100.0	4.00 [RIC 2.40-5.60]

Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6), Rango Intercuartil (RIC), Supervivencia libre de progresión (SLP).

Figura 6.1. Supervivencia libre de progresión por línea de tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



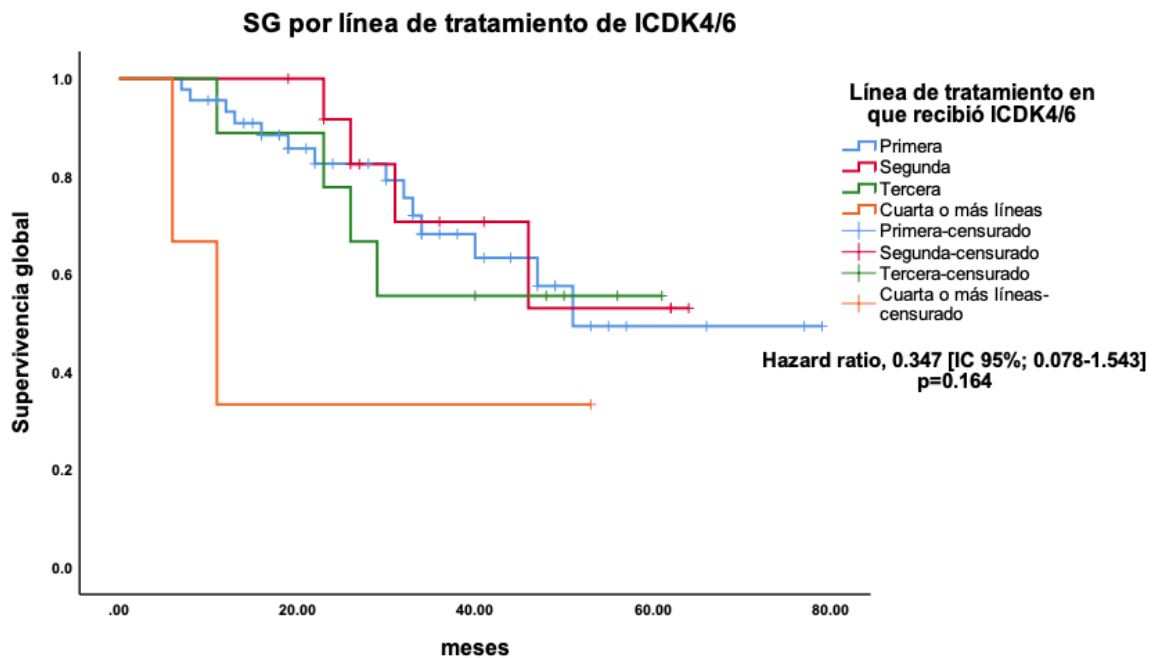
Las mujeres tratadas en primera línea con ICDK4/6 tuvieron una media de SG de 54.99 meses [DE 4.91], en segunda 50.03 meses [DE 5.42], en tercera 43.78 meses [DE 6.60] y en cuarta únicamente de 23.33 meses [DE 12.17], $HR=0.347$ [IC 95%; 0.078-1.543], $p=0.164$ sin mostrar una asociación entre líneas de tratamiento en que recibieron ICDK4/6 (Tabla 5.2, Figura 6.2).

Tabla 5.2. Supervivencia global por línea de tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

SG por línea de tratamiento con ICDK4/6	muerte	(%)	SG — meses [DE]
Primera (n=45)	14	31.1	54.99 [DE 4.91]
Segunda (n=13)	4	30.8	50.03 [DE 5.42]
Tercera (n= 9)	4	44.4	43.78 [DE 6.60]
Cuarta o más líneas (n=3)	2	66.7	23.33 [DE 12.17]

Inhibidores de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6), (Desviación Estándar (DE), Supervivencia global (SG).

Figura 6.2. Supervivencia global por la línea de tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



Supervivencias por tipo de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

No se encontró una diferencia significativa en la SLP ($p=0.212$) ni SG ($p=0.382$) por tipo de ICDK4/6.

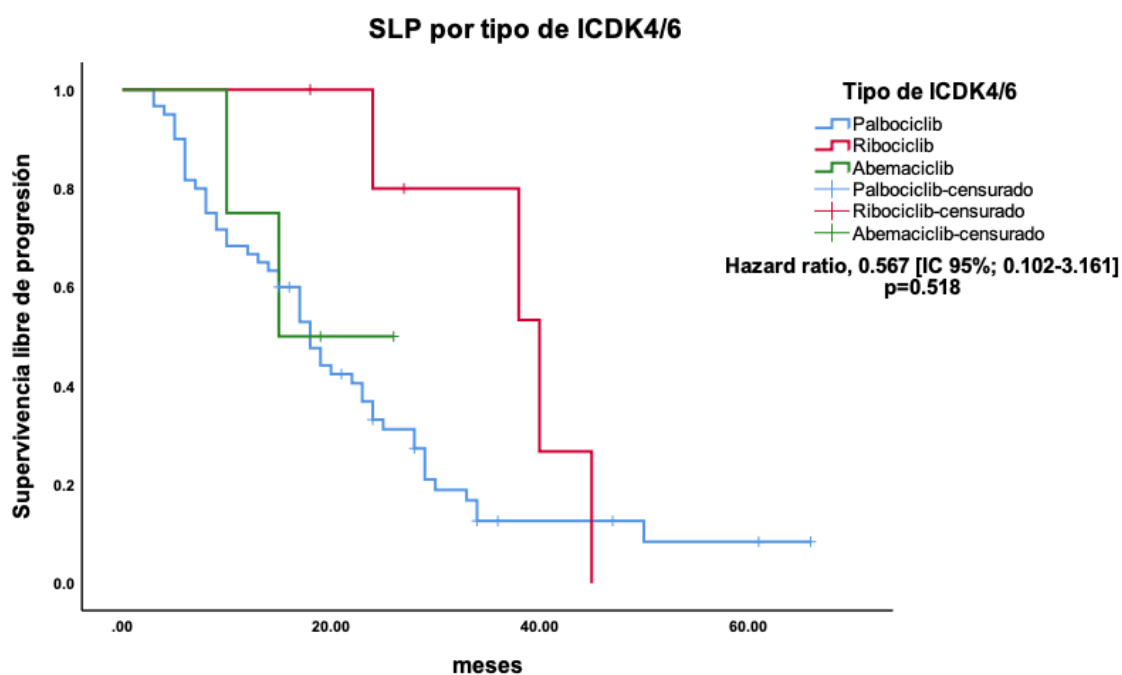
Las medianas de SLP con Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib fueron: 18 meses [RIC 14.78-21.22], 30 meses [RIC 26.73-53.27] y 15 meses [RIC NA] respectivamente ($p=0.212$), a pesar de que numéricamente Ribociclib mostró una tendencia con mayor SLP en comparación con Palbociclib y Abemaciclib (Tabla 6.1, Figura 7.1).

Tabla 6.1. Supervivencia libre de progresión por tipo de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

SLP por tipo de ICDK4/6	progresión	(%)	SLP — meses [RIC]
Palbociclib (n=60)	50	83.3	18.00 [RIC 14.78-21.22]
Ribociclib (n=6)	4	66.7	40.00 [RIC 26.73-53.27]
Abemaciclib (n=4)	2	50.0	15.00 [NA]

Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6), Rango Intercuartil (RIC), Supervivencia libre de progresión (SLP).

Figura 7.1. Supervivencia libre de progresión por tipo de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



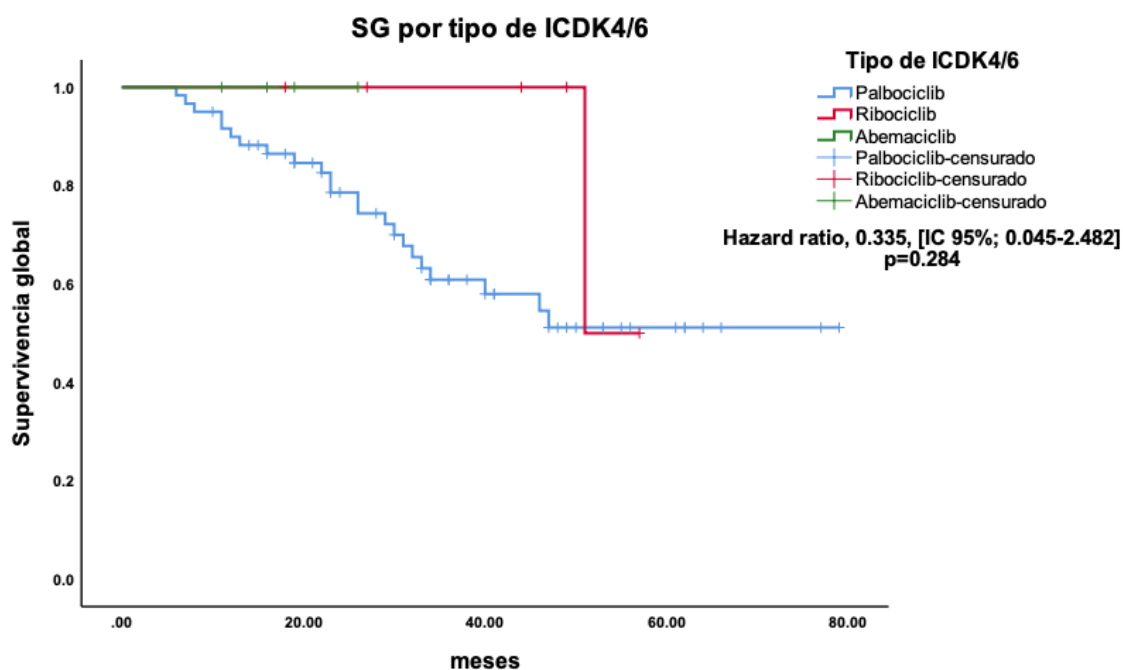
Las medias de SG con Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib fueron: 53.2 [DE 4.03], 54 [DE 2.12] y 18 meses [DE 6.27] respectivamente ($p=0.382$) (Tabla 6.2, Figura 7.2).

Tabla 6.2. Supervivencia global por tipo de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

SG por tipo de ICDK4/6	muerte	(%)	SG — meses [DE]
Palbociclib (n=60)	23	38.3	53.24 [DE 4.03]
Ribociclib (n=6)	1	16.7	54.00 [DE 2.12]
Abemaciclib (n=4)	0	0	18.0 [DE 6.27]

Desviación Estándar (DE), Inhibido ICDK4/6, Supervivencia global (SG).

Figura 7.2. Supervivencia global por tipo de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



Las tasas de respuesta entre los tipos de ICDK4/6 no mostraron diferencias significativas ($p=0.44$).

Palbociclib mostró una TRO de 68.3%, Ribociclib 83.3%, Abemaciclib 100%. Respuestas completas se presentaron en 28.3% de las pacientes tratadas con Palbociclib, 50% con Ribociclib y 0% con Abemaciclib. Únicamente 23.3% de los pacientes con Palbociclib tuvieron enfermedad estable y 8.3 progresaron; ninguna paciente con Ribociclib ni Abemaciclib tuvo progresión como respuesta clínica al tratamiento sistémico hasta el momento de este reporte (Tabla 6.3).

Tabla 6.3. Tasa de respuesta objetiva por tipo de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

Tipo de respuesta	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib
TRO — %	68.3	83.3	100
Respuesta completa — %	28.3	50.0	0
Respuesta parcial — %	40.0	33.3	100.0
Enfermedad estable — %	23.3	16.7	0

Tasa de respuesta objetiva (TRO).

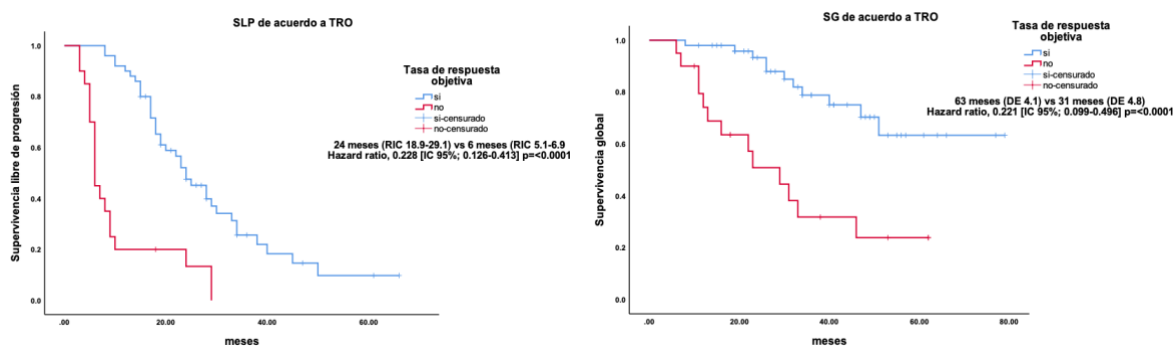
Supervivencias por tasa de respuesta objetiva (TRO).

La SLP y SG mostraron asociación significativa con la TRO.

Para SLP encontramos asociación con pacientes que tuvieron TRO con una mediana de 24 meses (RIC 18.87-29.13) vs pacientes que no tuvieron TRO de 6 meses (RIC 5.13-6.87) meses; $HR=0.228$, [IC 95%; 0.13-0.41], $p<0.0001$ (Tabla 7, Figura 8).

Para SG encontramos asociación con pacientes que tuvieron TRO con una media de 63 meses (DE 4.1) vs pacientes que no tuvieron TRO de 31 meses (DE 4.8) meses; $HR=0.221$, [IC 95%; 0.099-0.496], $p<0.0001$ (Tabla 7, Figura 8).

Figura 8. Análisis por tasa de respuesta objetiva (TRO) asociada a supervivencia libre de progresión y global en pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



Supervivencia por patrón de metástasis.

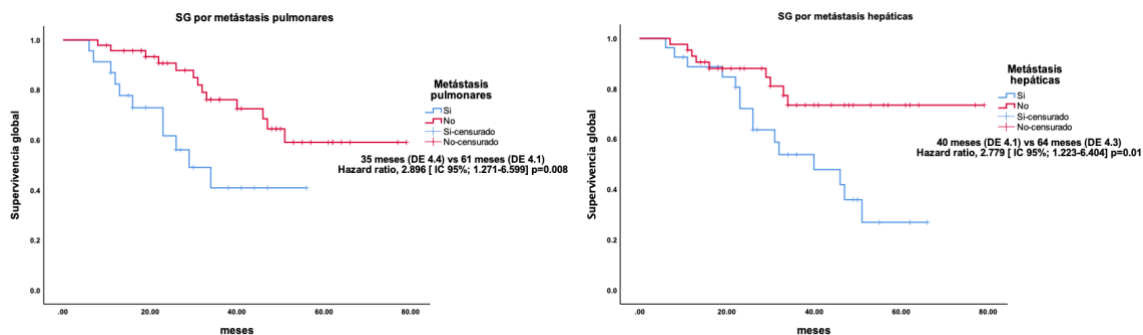
EL patrón de metástasis se asoció con peores desenlaces:

Tener metástasis pulmonares se asoció a peor SG con una media de 35 meses (DE 4.4) vs 61 meses (DE 4.3) las que no tuvieron metástasis pulmonares; $HR=2.896$, [IC 95%; 1.271-6.599], $p=0.011$ (Figura 9).

Tener metástasis hepáticas se asoció a peor SG con una media de 40 meses (DE 4.2) vs 64 meses (DE 4.3) las que no tuvieron metástasis hepáticas; y $HR=2.779$, [IC 95%; 1.223-6.404], $p=0.015$ (Figura 9).

La SLP no mostró asociación con peores desenlaces en estas pacientes: $HR=1.538$, [IC 95%; 0.867-2.730], $p=0.141$ para metástasis pulmonares y $HR=1.333$, [IC 95%; 0.780-2.279], $p=0.293$ para metástasis hepáticas.

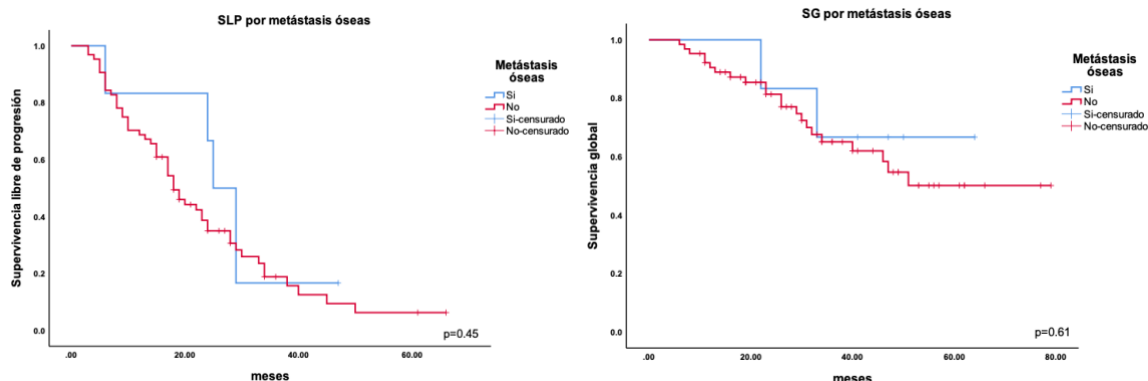
Figura 9. Análisis por metástasis pulmonares y hepáticas asociadas a supervivencia global en pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



Cuando se analizaron las metástasis viscerales en conjunto (pulmonares y hepáticas), estas no se asociaron con SLP ni SG ($HR=1.162$, [IC 95%; 0.667-2.024], $p=0.597$ y $HR=1.876$, [IC 95%; 0.835-4.216], $p=0.128$ respectivamente).

En contraste las pacientes que únicamente tuvieron metástasis óseas no tuvieron asociación entre SLP y SG ($p=0.45$ y 0.61 respectivamente) (Figura 10).

Figura 10. Supervivencia por metástasis óseas asociadas a supervivencia libre de progresión y global en pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

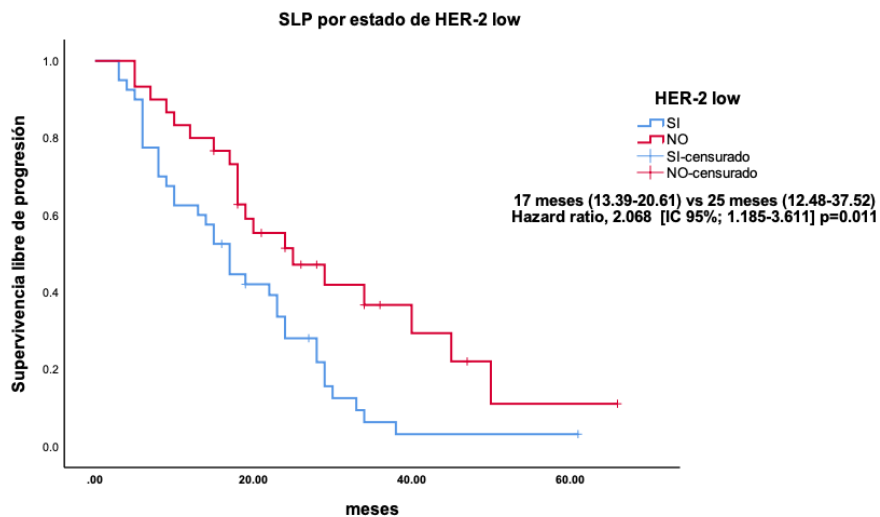


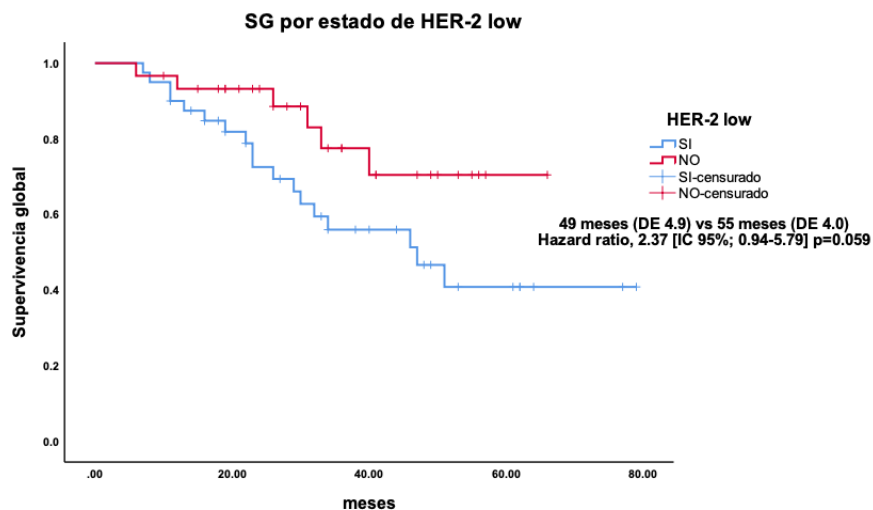
Supervivencia por estado de HER-2 low.

La SLP fue estadísticamente menor en las pacientes HER-2 low ($p=0.011$). La cual fue de 17 (RIC 13.39-20.61) vs 25 (RIC 12.48-37.52) meses $HR=2.07$, [IC 95%; 1.19-3.61], $p=0.011$. (Figura 11).

La SG tuvo tendencia a ser menor en esta subpoblación ($p=0.05$). La cual fue de 49 (DE 4.9) vs 55 (DE 4.0) meses; $HR=2.37$ [IC 95%; 0.94-5.79], $p=0.059$ (Figura 11).

Figura 11. Análisis de HER-2 low asociado a supervivencia libre de progresión y global en pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).





Otros factores clínico-patológicos asociados a tratamiento con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

Para SLP se encontraron las asociaciones previamente descritas (Línea de tratamiento, HER 2 low y TRO). Se analizaron el resto de las variables sin encontrar asociaciones con SLP (Tabla 7).

Para SG encontramos más variables asociadas con riesgo, las cuales fueron (Tabla 7 y Figura 12):

- Lo pacientes con peor ECOG tuvieron peor supervivencia.
Se obtuvo una SG en pacientes con ECOG 0 de 48 meses, ECOG 1 de 61 meses y ECOG 2 de 42 meses; $HR=0.36$, [IC 95%; 0.16-0.85], $p=0.019$.
- El INL se asoció inversamente proporcional con los meses de SG.
Con ayuda de la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) encontramos el punto de corte para INL. El INL < 4 se asocia con mayor SG, siendo de 63 vs 32 meses; $HR=0.27$, [IC 95%; 0.09-0.80], $p=0.031$.
- Otros sitios de metástasis como locorregionales, tejidos blandos y glándulas suprarrenales se asociaron con mayor supervivencia.
Otros vs el resto de los pacientes 68 vs 39 meses; $HR=0.232$, [IC 95%; 0.086-0.624], $p=0.0004$.
- La presencia de fatiga se asoció con menor supervivencia, 49 vs 57 meses, $HR=4.834$, [IC 95%; 1.136-20.575], $p=0.036$.

Se analizaron el resto de las variables sin encontrar asociaciones con SG. **Tabla 7**

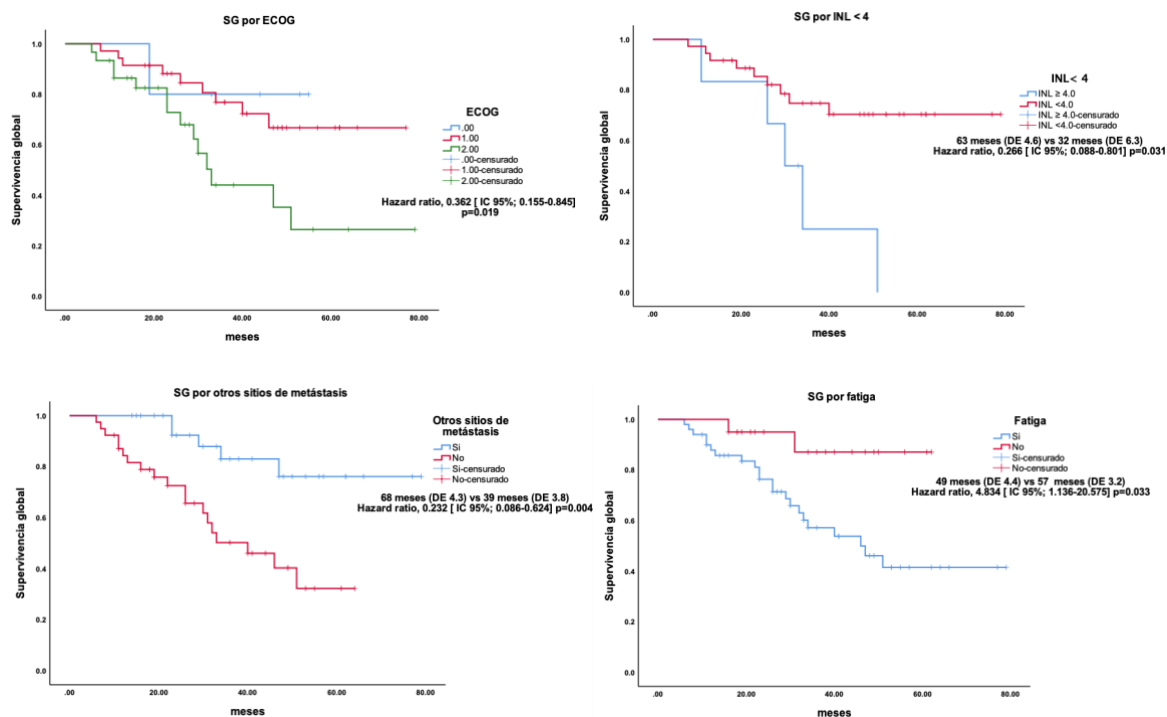
Tabla 7. Análisis multivariado de variables clínico-patológicas en supervivencia libre de progresión y supervivencia global de pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

Características clínico-patológicas	SLP	SG
Línea de tratamiento que recibió ICDK4/6	<0.001	0.48
1ª línea vs ≥ 2 líneas de tratamiento	0.061	0.80
Tipo de ICDK4/6	0.21	0.38
Sobrepeso/Obesidad	0.23	0.13
Tabaquismo	0.27	0.51
ECOG	0.60	0.028
Menopausia al Inicio del tratamiento con ICDK4-6	0.81	0.94
INL < 4	0.90	0.01
Etapa Clínica al Diagnóstico	0.57	0.102
Tipo de Tumor	0.14	0.66
Grado de diferenciación	0.466	0.32
HER-2 low	0.008	0.059
Recurrencia/Metástasis de Novo	0.44	0.49
Adyuvancia hormonal	0.59	0.21
Tipo de Adyuvancia hormonal (IA vs Tamoxifeno)	0.054	0.22
Quimioterapia previa	0.67	0.73
Intención de la quimioterapia previa (Neoadyuvancia/Adyuvancia)	0.099	0.76
RT mama	0.46	0.44
Número de sitios metástasis	0.73	0.57
Metástasis óseas	0.75	0.21
Metástasis ganglionares	0.95	0.47
Metástasis pulmonares	0.13	0.008
Metástasis hepáticas	0.28	0.011
Metástasis viscerales	0.58	0.12
Metástasis en sistema nervioso central	0.11	0.47
RT SNC	0.11	0.47
Otros sitios de metástasis	0.27	0.002
Tipo de hormonoterapia asociada a ICDK4-6	0.25	0.024
TRO Si / No	<0.001	<0.001
Neutropenia	0.84	0.89
Linfopenia	0.35	0.38

Anemia	0.93	0.57
Trombocitopenia	0.62	0.24
Fatiga	0.21	0.018
Diarrea	0.67	0.140
Eventos adversos grado 3 y 4	0.35	0.32
Eventos adversos hematológicos grado 3 y 4	0.35	0.32
Eventos adversos gastrointestinales grado 3 y 4	0.94	0.95
Reducción de dosis por eventos adversos	0.82	0.73
Interrupción del tratamiento por eventos adversos	0.26	0.24

Inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6). Valor de "p" para Supervivencia libre de progresión (SLP), Valor de "p" para Supervivencia global (SG).

Figura 12. Análisis de factores clínico-patológicos asociados a supervivencia global en pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).



Eventos adversos (EA's) de pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

Las toxicidades de pacientes tratadas con ICDK4/6 se presentaron en el 100% de las pacientes, siendo las toxicidades hematológicas las más frecuentes neutropenia y anemia representando el 87.1% y 80% respectivamente (Tabla 8.1).

En cuanto a las toxicidades no hematológicas la más frecuente fue fatiga en un 71.4% seguida por diarrea en 15.7%, no se presentaron eventos tromboembólicos ni cardiovasculares (Tabla 8.1).

70% de las mujeres presentaron EA's grado 3-4 siendo el más frecuente neutropenia (70%) seguido de Anemia (54.3%) y por último diarrea (5.7%). 22.9% de las pacientes disminuyeron la dosis de ICDK4/6 por EA's, mientras que 18.6% interrumpieron el tratamiento (Tabla 8.1).

Tabla 8.1 Eventos Adversos (EA's) asociados a inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

EA's	n=70 (%)
Cualquier evento	70 (100.0)
Hematológicos	
Neutropenia	61 (87.1)
Linfopenia	50 (71.4)
Anemia	56 (80.0)
Trombocitopenia	13 (18.6)
No hematológicos	
Diarrea	11 (15.7)
Fatiga	50 (71.4)
Eventos tromboembólicos	0 (0.0)
Eventos cardiovasculares	0 (0.0)
EA's grado 3 - 4	
Cualquier tipo	49 (70.0)
Hematológicos	49 (70.0)
Neutropenia	49 (70.0)
Anemia	38 (54.3)
Gastrointestinales	4 (5.7)
Diarrea	4 (5.7)
Disminución de dosis por EA's	16 (22.9)
Interrupción del tratamiento por EA's	13 (18.6)

Eventos adversos (EA's)

Cuando se analizaron las toxicidades por tipo de inhibidor de ciclina obtuvimos lo siguiente: El 100% tuvieron EA's con los 3 tipos de ICDK4/6 analizadas. Neutropenia se presentó en 54 pacientes (90%) de las pacientes tratadas con Palbociclib, 5 pacientes con Ribociclib (83.3%) y 2 pacientes con Abemaciclib (50%); Anemia se presentó en 48 pacientes (80%) de las pacientes tratadas con Palbociclib, 5 pacientes

con Ribociclib (83.3%) y 3 pacientes con Abemaciclib (75%); Llama la atención que trombocitopenia únicamente se presentó en pacientes tratadas con Palbociclib en 12 pacientes (20%)

Las toxicidades no hematológicas más frecuentes para Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib fueron fatiga 71.7%, 66.7%, 75% y diarrea 11.7%, 0% y 100% respectivamente, no se presentaron eventos tromboembólicos ni cardiovasculares (Tabla 8.2).

De los EA's grado 3-4 los más frecuentes fueron:

Neutropenia en 71.7% pacientes tratadas con Palbociclib, 100% con Ribociclib y ninguna paciente con Abemaciclib presentó neutropenia grado 3-4 (Tabla 8.2).

Anemia en 71.7% de las pacientes tratadas con Palbociclib, 100% con Ribociclib y ninguna paciente con Abemaciclib presentó neutropenia grado 3-4 (Tabla 8.2).

Otros EA's grado 3-4 para Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib fueron anemia 63.3%, 100%, 0% y diarrea 6.7%,0%,0% respectivamente (Tabla 8.2).

La disminución de dosis fue de 21.7%, 50% y 0% en pacientes tratadas con Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib respectivamente mientras que la interrupción del tratamiento afectó a 18.3% pacientes tratadas con Palbociclib, 33.3% pacientes tratadas con Ribociclib y ninguna paciente con Abemaciclib interrumpió tratamiento por toxicidad (Tabla 8.2).

Tabla 8.2 Eventos Adversos (EA's) asociados por tipo de inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

(EA's) por tipo de ciclina	Palbociclib (n=60)	Ribociclib (n=6)	Abemaciclib (n=4)	Valor de P
Cualquier evento (%)	60 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	1.0
Hematológicos (%)				
Neutropenia	54 (90.0)	5 (83.3)	2 (50.0)	0.030
Linfopenia	41 (68.3)	6 (100.0)	3 (75.0)	0.316
Anemia	48 (80.0)	5 (83.3)	3 (75.0)	0.910
Trombocitopenia	12 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0.727
No hematológicos (%)				
Diarrea	7 (11.7)	0 (0.0)	4 (100.0)	<0.0001
Fatiga	43 (71.7)	4 (66.7)	3 (75.0)	1.0
Eventos tromboembólicos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Eventos cardiovasculares	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
(EA's) grado 3 – 4 (%)				
Cualquier tipo	43 (71.7)	6 (100.0)	0 (0.0)	0.060
Hematológicos	43 (71.7)	6 (100.0)	0 (0.0)	0.060
Neutropenia	43 (71.7)	6 (100.0)	0 (0.0)	0.060
Anemia	32 (63.3)	6 (100.0)	0 (0.0)	0.068
Gastrointestinales	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.435
Diarrea	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.435
Disminución de dosis por EA's (%)	13 (21.7)	3 (50.0)	0 (0.0)	0.91
Interrupción del tratamiento por EA's (%)	11 (18.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0.727

Eventos adversos (EA's)

DISCUSIÓN.

Presentamos un trabajo retrospectivo, observacional, analítico, comparativo de un centro médico privado de tercer nivel en la ciudad de México. Se presentan todas las pacientes con CM metastásico con receptores hormonales positivos y HER 2 negativo tratadas con ICDK4/6 del 2016 al 2023 con el objetivo de encontrar los factores clínico-patológicos asociados con SLP.

La mediana de SLP en toda nuestra población fue de 19 meses y la media de SG de 55 meses independientemente de la línea de tratamiento, esto correlaciona con los estudios pivote de estos medicamentos en primera línea PALOMA-2, MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONARCH-3^(12-14,18-20) en donde el promedio de SLP fue de 25.5 meses y de SG de 59 meses, debemos mencionar que en nuestra población se exploraron estas variables en función a la línea de tratamiento en que se trató a las pacientes, comparando las pacientes tratadas en primera línea con los estudios pivote, nuestra SLP fue de 23 meses y SG de 54 meses que para ser un estudio del mundo real, tiene una correlación muy similar a los ECA's.

La temporalidad es importante.

Tratar a las pacientes con ICDK4/6 en primera línea de tratamiento se asocia con mayor SLP de 23 meses vs 15, 20 y 4 meses en líneas subsecuentes, ($HR=0.023$ [IC 95%; 0.004-0.136], $p<0.0001$), sin impacto en la SG ($HR=0.347$ [IC 95%; 0.078-1.543], $p=0.164$). Estos son similares a publicaciones previas del mundo real, por ejemplo, en la Universidad de Washington se realizó un estudio retrospectivo donde analizaron a 200 pacientes con CM metastásico RH (+), HER-2 (-) tratadas con ICDK4/6 y características similares a nuestra población encontrando una SLP de 20.7, 12.8, y 4.0 meses en primera, segunda y tercera línea de tratamiento respectivamente ($p<0.0001$).⁽²¹⁾

Tipo de inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

La SLP y SG entre los diferentes ICDK4/6 (Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib) no fueron significativas ($p=0.212$ y $p=0.382$ respectivamente). Independientemente del estado de menopausia tampoco hubo diferencias significativas en SLP y SG ($p=0.81$ y $p=0.94$ respectivamente).

En los estudios pivotaes se muestran SLP en primera línea de tratamiento entre Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib de 25 meses, 25 meses y 28 meses respectivamente y en SG de 54 meses, 64 meses y 67 meses. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas entre ellos (Tabla 9).

Tabla 9. Supervivencia libre de progresión y global de ECA's vs "estudio del mundo real en pacientes tratadas con inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (ICDK4/6).

	Palbociclib (PALOMA-2)	Ribociclib (MONALEESA-2)	Abemaciclib (MONARCH-3)	Tovar JM, et al. 2023.
SLP — meses	24.8	25.3	28.1	23
SG — meses	53.9	63.9	67.1	54

Factores clínico patológicos asociados a SLP y SG.

Factores clínico patológicos asociados a SLP.

- Línea de tratamiento que recibió ICDK4/6:** Pacientes en primera línea mediana de SLP de 23 vs segunda 15 vs tercera 20 vs cuarta de 4 meses; $HR=0.023$ [IC 95%; 0.004-0.136], $p<0.0001$.
- TRO:** SLP de 24 vs 6 meses sin TRO; $HR=0.228$, [IC 95%; 0.13-0.41], $p<0.0001$.
- HER-2 low:** SLP de 17 vs 25 meses; $HR=2.07$, [IC 95%; 1.19-3.61], $p=0.011$.

Factores clínico patológicos asociados a SG.

- TRO:** SG 63 vs 31 meses sin TRO; $HR=0.221$, [IC 95%; 0.099-0.496], $p<0.0001$.
- HER-2 low:** Tendencia a menor SG de 49 vs 55 meses sin HER-2 low; $HR=2.37$ [IC 95%; 0.94-5.79], $p=0.059$
- ECOG:** ECOG 0 de 48 meses, ECOG 1 de 61 meses y ECOG 2 de 42 meses; $HR=0.36$, [IC 95%; 0.16-0.85], $p=0.019$.
- INL < 4:** 63 vs 32 meses; $HR=0.27$, [IC 95%; 0.09-0.80], $p=0.031$.
- Metástasis pulmonares:** 35 vs 61 meses las que no tuvieron metástasis pulmonares; $HR=2.896$, [IC 95%; 1.271-6.599], $p=0.011$.
- Metástasis hepáticas:** 40 vs 64 meses las que no tuvieron metástasis hepáticas; $HR=2.779$, [IC 95%; 1.223-6.404], $p=0.015$.
- Otros sitios de metástasis:** 68 vs 39 meses; $HR=0.232$, [IC 95%; 0.086-0.624], $p=0.0004$.
- Fatiga con ICDK4/6:** 49 vs 57 meses en pacientes sin fatiga; $HR=4.834$, [IC 95%; 1.136-20.575], $p=0.036$.

La TRO como vimos anteriormente se relacionó con mejor SLP y SG, la obtenida en nuestra población fue de 71.4% en comparación con los estudios pivote de 55% en PALOMA-2, 53% en MONALEESA-2 y 59%

en MONARCH-3⁽¹²⁻¹⁴⁾; siendo mayor la TRO en nuestro estudio. Comprobamos que existe una fuerte asociación para SLP y SG en las pacientes que tuvieron TRO ($p < 0.0001$ en ambas) demostrando su efectividad y correlacionándolo con los estudios pivote.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Al realizar un análisis específico por patrón de metástasis como se realizó en los estudios pivote PALOMA-2, MONALEESA-2, MONALEESA-7 y MONARCH-3^(12-14,18-20), obtuvimos una asociación relevante en SG en las pacientes con pulmonares y hepáticas ($p = 0.011$ y 0.015 respectivamente) dejando claro que estas pacientes tendrán menor SG asociado a pronóstico de la enfermedad. Contrastando lo anterior, en pacientes que únicamente tuvieron metástasis óseas no existió una asociación entre SLP y SG ($p = 0.45$ y 0.61 respectivamente) siendo no relevantes como pronóstico de enfermedad a diferencia de las pacientes con metástasis viscerales. Por último, llama la atención que las pacientes que tuvieron otros sitios de metástasis (locorregional, suprarrenal y tejidos blandos) se asociaron con mayor SG ($p = 0.0004$), un hallazgo no explorado en los estudios pivote.⁽¹²⁻¹⁴⁾

El estado funcional mediante ECOG se exploró y únicamente encontramos beneficio en SG cuando se compara ECOG 1 vs 2 ($p = 0.019$), este hallazgo no correlaciona fuertemente con los estudios pivote ya que en su población la mayoría de las pacientes compararon ECOG 0 vs 1.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Por último nosotros analizamos INL < 4 como punto arbitrario ($p = 0.031$) y fatiga ($p = 0.036$) los cuales no fueron analizados en los ECA's pivote y es un hallazgo relevante en nuestra población estudiada.

HER 2 low.

Realizamos un apartado especial con HER-2 low. Estudios recientes mostraron un comportamiento diferente de “un nuevo inmunofenotipo”, definido como HER-2 low el cual se define como una puntuación de ensayo por inmunohistoquímica de 1+ o 2+ sin amplificación en el ensayo FISH; encontrando en estos ECA's que el porcentaje de HER-2 low es aproximadamente de 60% en las pacientes con CM que expresan RH(+) contrastado con nuestra población en donde encontramos 40 (57%) pacientes con este nuevo inmunofenotipo, muy similar a la literatura mundial. El comportamiento de estas pacientes es más agresivo y se ha demostrado un beneficio con anticuerpos conjugados como trastuzumab-deruxtecan en los ECA's DESTINY, en especial DESTINY-04 en donde se exploraron pacientes previamente tratadas con ICDK4/6 con rápida progresión de la enfermedad que tuvieron una respuesta al tratamiento con esta terapia nobel; actualmente el ECA DESTINY-06 explorará el comportamiento y eficacia de HER-2 low con trastuzumab-deruxtecan en pacientes con RH(+) en primera línea.⁽²²⁻²⁴⁾

Encontramos que HER2 Low funciona como una especie de factor predictivo en el tratamiento con ICDK4/6 con menor SLP en pacientes que expresan este nuevo inmunofenotipo ($HR=2.07$; $p=0.011$) y una tendencia a menor SG ($HR=2.37$; $p=0.059$) siendo el primer estudio mexicano que explora esta nueva variable predictiva de desenlaces deletéreos.

Esto correlaciona con 3 estudios recientes:

Un estudio asiático realizado en Hong Kong exploró la asociación de HER2-low con la eficacia de ICDK4/6 en pacientes que expresaban receptores hormonales positivos HER-2 (-), encontrando una asociación de menor SLP entre las pacientes que expresaban HER-2 low.⁽²⁵⁾ Otro estudio presentado en San Antonio Breast Cancer de 2021 evaluó la relación entre la expresión de HER2 low y los subtipos PAM50 en muestras de tejido metastásico asociados a SLP estimando un riesgo ajustado de 1.62 [IC 95%: 0.74-3.54] para pacientes con HER-2 low⁽²⁶⁾. Por último, un estudio más grande con 428 pacientes evaluó de igual manera HER-2 low como factor pronóstico de SLP y SG en pacientes tratadas con ICDK4/6 encontrándolo como factor pronóstico independiente con HR de 1.42 y 1.64 respectivamente siendo estadísticamente significativo como factor de peor pronóstico.⁽²⁷⁾ Por estos 3 últimos artículos nosotros decidimos hacer un apartado especial para evaluar el estado de expresión de HER-2 low encontrando significativamente menor SLP ($p=0.008$) y una tendencia con menor SG ($p=0.059$) siendo el primer estudio mexicano que explora esta variable en pacientes tratadas con ICDK4/6.

Toxicidad.

Todas las pacientes presentaron toxicidades asociadas a ICDK4/6, las hematológicas fueron las de mayor frecuencia, dentro de ellas neutropenia y anemia (87.1% y 80% respectivamente). En toxicidades no hematológicas, fatiga y diarrea fueron las más prevalentes (71.4% y 15.7% respectivamente). 70% presentaron toxicidades grado 3-4: neutropenia (70%), anemia (54.3%) y diarrea (5.7%). 22.9% disminuyeron dosis por toxicidad y 18.6% interrumpió el tratamiento definitivamente siendo similares estas toxicidades en las presentadas en los estudios pivote PALOMA-2, MONALEESA-2 y MONARCH-3.⁽¹²⁻¹⁴⁾

En las toxicidades por tipo de ICDK4/6, las únicas de relevancia fueron neutropenia para Palbociclib y diarrea con Abemaciclib. En general las pacientes toleraron bien los 3 diferentes ICDK4/6.

FORTALEZAS Y DEBILIDADES.

Las principales debilidades de nuestro estudio son:

- a) El carácter retrospectivo del estudio puede dar origen a sesgos por falta de información o información poco clara en los expedientes médicos, por tal motivo deberían realizarse cohortes prospectivas que permitan generar bases de datos sólidas y completas.
- b) El tamaño de muestra no permite en algunas variables alcanzar significancia estadística en SLP y SG.
- c) Al ser un estudio en un solo centro oncológico en la Ciudad de México, no podemos considerar que represente el grueso de la población, podría hacer un análisis multicéntrico en población mexicana para aumentar el tamaño de muestra y evitar sesgo.

Las principales fortalezas de nuestro estudio son:

- a) Primer estudio mexicano del mundo real en nuestro conocimiento.
- b) Seguimiento a 3 años.
- c) Exploró todos los ICDK 4/6 disponibles.
- d) Primer estudio mexicano que muestra menor SLP y tendencia a menor SG en pacientes HER-2 low.

CONCLUSIONES.

- Es el primer estudio del mundo real en México que explora los factores clínico-patológicos asociados a SLP en pacientes con CM metastásico tratadas con ICDK 4/6 del que tenemos conocimiento.
- Encontrado similitudes relevantes con los ECA's.
- Existe una fuerte asociación entre SLP en función a la línea de tratamiento en la que las pacientes recibieron ICDK4/6, sin embargo, esa asociación no se mantiene en SG.
- La SLP y SG no es diferente entre el tipo de ICDK 4/6 que se utilizó en el tratamiento de nuestras pacientes; Ribociclib tuvo una tendencia a mayor SLP.
- Otras variantes relevantes en nuestro estudio asociadas a eficacia del tratamiento con ICDK4/6 fueron para SLP: TRO; mientras que para SG: TRO, ECOG, INL < 4, metástasis pulmonares, metástasis hepáticas, otros sitios metastásicos y Fatiga.
- Es el primer estudio en nuestro país que explora el estado de HER-2 low correlacionándose con literatura mundial asociándose a menor SLP y tendencia a menor SG siendo estrictamente no significativa por el tamaño de nuestra muestra; lo que abre la interrogante ¿Será HER-2 low un nuevo factor independiente pronóstico y predictivo en mujeres mexicanas con CM metastásico tratadas con ICDK4/6?
- Las toxicidades grado 3-4 de nuestro estudio fueron similares a las de los ECA's y bien toleradas por las pacientes.
- Los ECA's no reflejan la realidad de las pacientes, los estudios del mundo real son importantes en nuestro medio para tomar las mejores decisiones.

REFERENCIAS

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Dec 1;5(1).
2. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast Journal*. 2009 Nov;15(6):593-602.
3. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the carolina breast cancer study. *Clinical Cancer Research*. 2010 Dec 15;16(24):6100-10.
4. Globocan. Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages. 2020; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
5. INEGI. <https://www.inegi.org.mx/default.html>. 2023.
6. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendardo S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*. 2017 May 1;85(3):201-7.
7. SEER 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
8. Nancy Reynoso-Novero, Cynthia Villarreal-Garza, Enrique Soto-Perez-de-Celis, Claudia Arce-Salinas. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular.
9. Petrelli F, Ghidini A, Pedersini R, Cabiddu M, Borgonovo K, Parati MC, et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. Vol. 174, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2019. p. 597-604.
10. Cetin B, Wabl CA, Gumusay O. CDK4/6 inhibitors: Mechanisms of resistance and potential biomarkers of responsiveness in breast cancer. Vol. 18, *Future Oncology*. Future Medicine Ltd.; 2022. p. 1143-57.
11. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. Vol. 81, *Drugs*. Adis; 2021. p. 317-31.
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 17;375(20):1925-36.
13. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Nov 3;375(18):1738-48.

14. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35:3638–46. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
15. Weinberg RA et al. Positive Real-World Evidence for First Line IBRANCE® (palbociclib) Combination Therapy in HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer at ESMO Breast Cancer 2022. 2022.
16. Wong V, de Boer R, Baron-Hay S, Blum R, Boyle F, Chua S, et al. Real-World Outcomes of Ribociclib and Aromatase Inhibitor Use in First Line Hormone Receptor Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2022 Dec 1;22(8):792–800.
17. Smyth EN, Beyrer J, Saverno KR, Hadden E, Abedtash H, DeLuca A, et al. Real-World Patient Characteristics, Utilization Patterns, and Outcomes of US Patients with HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer Treated with Abemaciclib. *Drugs Real World Outcomes*. 2022 Dec 1;9(4):681–93.
18. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. 2022.
19. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Mar 10;386(10):942–50.
20. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jul 25;381(4):307–16.
21. Xi J, Oza A, Thomas S, Ademuyiwa F, Weilbaecher K, Suresh R, et al. Retrospective analysis of treatment patterns and effectiveness of palbociclib and subsequent regimens in metastatic breast cancer. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019 Feb 1;17(2):141–7.
22. Corti C, Giugliano F, Nicolò E, Tarantino P, Criscitiello C, Curigliano G. HER2-Low Breast Cancer: a New Subtype? Vol. 24, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer; 2023. p. 468–78.
23. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10>.
24. Zhang H, Peng Y. Current Biological, Pathological and Clinical Landscape of HER2-Low Breast Cancer. Vol. 15, *Cancers*. MDPI; 2023.
25. Bao KKH, Sutanto L, Tse SSW, Man Cheung K, Chan JCH. The Association of ERBB2 -Low Expression with the Efficacy of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Hormone Receptor-Positive, ERBB2 -Negative Metastatic Breast Cancer. Vol. 4, *JAMA Network Open*. American Medical Association; 2021.
26. Sanchez-Bayona R, Terán S, De Torre AS, Alva M, Lema L, Manso L, et al. Abstract P5-13-24: Efficacy of first line CDK4/6 inhibitors in HER2-low vs HER2-zero, hormone receptor positive, HER2 negative metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2022 Feb 15;82(4_Supplement):P5-13-24-P5-13-24.

27. Zattarin E, Presti D, Mariani L, Sposetti C, Leporati R, Menichetti A, et al. Prognostic significance of HER2-low status in HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer treated with CDK4/6 inhibitors. *NPJ Breast Cancer*. 2023 Dec 1;9(1).

ANEXOS

Tabla 8. Variables clínico-patológicas y cociente de riesgos.

Variable	HR SLP	Valor de p	HR SG	Valor de p
Línea de tratamiento que recibió ICDK4/6	0.023 [IC 95%; 0.004-0.136]	<0.0001	0.347 [IC 95%; 0.078-1.543]	0.164
SG por tipo de ICDK4/6			0.335 [IC 95%; 0.045-2.482]	0.284
HER-2 low	2.068 [IC 95%; 1.185-3.611]	0.011	2.368 [IC 95%; 0.940-5.790]	0.068
Tasa de respuesta objetiva	0.228 [IC 95%; 0.126-0.413]	<0.0001	0.221 [IC 95%; 0.099-0.496]	<0.0001
Metástasis pulmonares	1.538 [IC 95%; 0.867-2.730]	0.141	2.896 [IC 95%; 1.271-6.599]	0.011
Metástasis hepáticas	1.333 [IC 95%; 0.780-2.279]	0.293	2.779 [IC 95%; 1.223-6.404]	0.015
Metástasis viscerales	1.162 [IC 95%; 0.667-2.024]	0.597	1.876 [IC 95%; 0.835-4.216]	0.128
Otros sitios de metástasis	0.747 [IC 95%; 0.439-1.271]	0.281	0.232 [IC 95%; 0.086-0.624]	0.004
ECOG	0.780 [IC 95%; 0.443-1.376]	0.392	0.362 [IC 95%; 0.155-0.845]	0.019
INL < 4	0.946 [IC 95%; 0.390-2.294]	0.902	0.266 [IC 95%; 0.088-0.801]	0.031
Fatiga	1.471 [IC 95%; 0.791-2.738]	0.208	4.834 [IC 95%; 1.136-20.575]	0.033
Tipo de hormonoterapia	0.224 [IC 95%; 0.030-1.664]	0.144	2.690 [IC 95%; 1.187-6.100]	0.018

Cociente de riesgo expresado como Hazard Ratio (HR). Supervivencia libre de progresión (SLP). Supervivencia global (SG).