

Eficacia y seguridad de Palbociclib más hormonoterapia en mujeres norteamericanas con cancer de mama metastásico HR+/HER2-.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más diagnosticado en mujeres de países desarrollados. Su incidencia y mortalidad varía como consecuencia de los diferentes métodos de screening, el estilo de vida, y los efectos raciales y étnicos en la respuesta al tratamiento. La tasa de supervivencia a 5 años en mujeres con cáncer de mama avanzado (ABC) es del 27%. Aproximadamente, del 60% al 70% de pacientes con ABC tiene un tumor HR+/HER-, en este escenario la primera opción de tratamiento es la hormonoterapia. Avances recientes permitieron el desarrollo de estrategias combinadas para retrasar la progresión y limitar la resistencia a la monoterapia, incluyendo como objetivo la vía

de la quinasa dependiente de ciclina 4/6. (CDK 4/6)

Palbociclib es un inhibidor CDK 4/6 indicado en tratamiento de primera línea en combinación con un inhibidor de la aromatasa en ABC, y en combinación con Fulvestrant en progresión de la enfermedad luego de hormonoterapia. Fue aprobado para este uso basado en fase 3 de los ensayos PALOMA-2 y PALOMA-3. Al ser inicialmente aprobado en Norte América, su uso en esta región fue muy extenso, es por esto que este estudio evaluó la seguridad y eficacia de Palbociclib en pacientes de dicha región. Este subgrupo fue analizado utilizando datos de PALOMA-2 y PALOMA-3.

Los pacientes fueron randomizados, en

PALOMA-2

- 1 Palbociclib + Letrozol.
- 2 Placebo + Letrozol.

PALOMA-3

- 1 Palbociclib + Fulvestrant.
- 2 Placebo + Fulvestrant.

Los objetivos de evaluación primaria fueron la supervivencia libre de enfermedad (PFS) o muerte. Los objetivos de evaluación secundaria fueron la supervivencia global (OS), tasa de respuesta objetiva (ORR) y beneficio clínico (CBR, definido como respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable por más de 24 semanas basado en *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

La incidencia de eventos adversos y su severidad fue determinada según el *National Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

El tiempo medio de duración de seguimiento fue de 38 meses en el grupo de Palbociclib + Letrozol y 37 meses en el grupo Placebo + Letrozol en PALOMA-2 y, de 16 meses en el grupo Palbociclib + Fulvestrant y 15 meses en el grupo Placebo + Fulvestrant en PALOMA-3.

Los resultados de eficacia mostraron que, en ambos estudios, Palbociclib + Hormonoterapia prolongó la supervivencia libre de enfermedad comparado con Placebo.

La tasa de respuesta objetiva fue mayor en el grupo que recibió Palbociclib vs Placebo en ambos estudios (PALOMA-2 57% vs 52% y PALOMA-3 24% vs 9%).

El grupo que recibió Palbociclib mostró mayor beneficio clínico que el grupo que recibió placebo en PALOMA-2 (80% vs 67%, respectivamente) y PALOMA-3 (58% vs 28% respectivamente). En PALOMA-2 los datos sobre la supervivencia global fueron insuficientes, sin embargo, los datos actualizados de PALOMA-3 mostraron que fue mayor en el grupo que recibió Palbociclib que el grupo que recibió placebo (32 vs 24.7 meses), aunque

esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Recibieron quimioterapia post progresión el 38% del grupo que recibió Palbociclib y 51% del grupo placebo en PALOMA-2, y 46% vs 61%, respectivamente, en PALOMA-3.

En cuanto a la seguridad, los pacientes que recibieron Palbociclib experimentaron por lo menos 1 evento adverso. El más común de ellos fue la neutropenia. La neutropenia febril fue reportada en 3% en PALOMA-2 y 0.6% en PALOMA-3. Otros EA en este grupo fueron infecciones, fatiga, estomatitis y alopecia.

El aumento de transaminasas ocurrió en 7.7% - 8.9% de los pacientes en el grupo de Palbociclib vs 2%-4% en el grupo placebo en PALOMA-2 y, **7%-8.9% vs 7.4%-11.1% en PALOMA-3.**

En ambos estudios (PALOMA-2 y PALOMA-3) la reducción de la dosis como consecuencia de EA fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron Palbociclib (43.5% y 35.7%, respectivamente) vs el grupo placebo (2% y 2.5%, respectivamente), al igual que la interrupción o retraso en la toma de la dosis.

Este estudio está sujeto a limitaciones incluyendo la pequeña cohorte analizada. Sin embargo, estos datos sugieren que Palbociclib combinado con hormonoterapia son una opción de tratamiento efectivo y seguro para pacientes con cáncer de mama avanzado con HR+/HER- que no hayan recibido terapia sistémica para la enfermedad avanzada o que progresó luego de hormonoterapia primaria.

Referencia:

Gelmon KA, Cristofanilli M, et al. Efficacy and safety of palbociclib plus endocrine therapy in North American women with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Breast Journal*. 2019;00:1-8.