

EXPERIENCIA INSTITUCIONAL CON PALBOCICLIB. ESTUDIO PROSPECTIVO

María Gabriela Zapata Caamaño, Carolina Almada, Vanesa López, Laura Albi, Mariana Savignano, Gustavo Roganovich, Ana Cagnoni, Alfonso Durand, Andrea Aguilar, Valeria Cáceres

Unidad Funcional de Tumores Femeninos, Departamento de Oncología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Valeria Cáceres, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina
e-mail: valeriacaceres@yahoo.com

Resumen

La ANMAT aprobó en diciembre de 2015 el uso de palbociclib en combinación con letrozol para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, y en agosto de 2016 la combinación de palbociclib con fulvestrant para pacientes progresadas a terapia endocrina previa.

El propósito del presente estudio fue realizar una evaluación prospectiva de la seguridad y eficacia del tratamiento con palbociclib en el Instituto de Oncología Ángel Roffo.

Se evaluaron en forma prospectiva 71 pacientes con cáncer de mama metastásico que calificaron para tratamiento con palbociclib desde marzo de 2016 hasta junio de 2017 inclusive. Las participantes fueron tratadas con palbociclib/letrozol (n = 49) o palbociclib/fulvestrant (n = 22).

La mediana de tratamiento con palbociclib/letrozol fue de 5 meses; 3 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, y 36 se encuentran en respuesta parcial. La mediana de tratamiento con palbociclib/fulvestrant fue de 2.6 meses; 3 experimentaron progresión de la enfermedad, mientras que el resto de las participantes de este grupo se encuentran con respuesta parcial.

En total, 26 tratadas con palbociclib presentaron toxicidades hematológicas, destacándose la neutropenia de grados I a III, anemia de grados I a II, y plaquetopenia grado III. No se registraron toxicidades de grado IV.

A pesar del breve período de seguimiento (16 meses), nuestras pacientes evolucionaron con escasa cantidad de progresiones (8.4%), de acuerdo con lo descrito en la literatura, y con menor toxicidad que la comunicada (36.7%).

Palabras clave: palbociclib, letrozol, fulvestrant, cáncer, mama

Abstract

In December 2015, ANMAT approved the use of palbociclib in combination with letrozole for the first-line treatment of hormone-receptor-positive and HER2-negative metastatic breast cancer. Subsequently, the combination of palbociclib with fulvestrant was approved in August 2016 for patients progressing from previous endocrine therapy. The purpose of the present study was to conduct a prospective evaluation of safety and efficacy of palbociclib treatment at Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Seventy one patients with metastatic breast cancer who qualified for treatment with palbociclib from March 2016 to June 2017, were evaluated prospectively. Participants were treated with palbociclib/letrozole (n = 49) or palbociclib/fulvestrant (n = 22).

Median of treatment with palbociclib/letrozole was 5 months; 3 patients showed progression of the disease, and 36 are in partial response. Median of treatment with palbociclib/fulvestrant was 2.6 months; 3 patients experienced disease progression, while the rest of the participants in this group were in partial response.

In total, 26 treated with palbociclib presented haematological toxicities, including neutropenia grades I to III, anaemia in grades I to II, and thrombocytopenia grade III. No grade IV toxicities were recorded.

Despite the brief follow-up period (16 months), our patients experienced a low number of progression (8.4%), as described in the literature, and with less toxicity than reported (36.7%).

Key words: palbociclib, letrozole, fulvestrant, cancer, breast

Introducción

El cáncer de mama con receptores hormonales positivos es el subtipo más frecuente de esta enfermedad, ya que representa más del 60% de todos los casos de neoplasias mamarias. Tradicionalmente, el tratamiento del cáncer mamario con receptores hormonales positivos se enfocó en la vía de señales del receptor estrogénico, habiéndose constatado resistencia al bloqueo hormonal, motivo por el cual se necesitan nuevas estrategias terapéuticas¹.

Las quinasas ciclino dependientes (CDK) desempeñan un papel clave en la regulación de la progresión del ciclo celular. En efecto, la interacción de la ciclina D con CDK4 y CDK6 facilita la hiperfosforilación del producto del gen del retinoblastoma (Rb), que a su vez promueve la progresión del ciclo celular a través del *checkpoint* G1 a la fase S. Se ha señalado la presencia de ciertas alteraciones en la vía de señales de la ciclina-D-CDK4/6-Rb en el cáncer mamario y otras neoplasias, las que resultan en la pérdida de regulación de este *checkpoint* Rb y se asocian con resistencia endocrina. Cabe citar entre estas alteraciones la amplificación de la ciclina-D, la pérdida, mutación o ambas del Rb, y la pérdida de los reguladores negativos de la vía como el p16².

Palbociclib es un inhibidor selectivo de las quinasas ciclino-dependientes CDK4 y CDK6 que inhibe preferentemente el crecimiento de las células del cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, y que ha demostrado sinergia con los antiestrógenos, logrando revertir la resistencia endocrina³. El estudio PALOMA-1 (PALbociclib: *Ongoing trials in the management of breast cancer*) tuvo por finalidad evaluar la factibilidad del tratamiento con palbociclib más letrozol, en comparación con letrozol, como terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptor estrogénico positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo⁴. Este estudio describió una supervivencia libre de progresión (PFS) significativamente más prolongada con palbociclib más letrozol que con letrozol (mediana de PFS: 24.8 meses vs. 14.5 meses, respectivamente; $p < 0.001$), motivando la rápida aprobación por parte de la FDA de esa combinación para esa indicación. El subsiguiente estudio PALOMA-2⁵ tuvo por objetivo confirmar los hallazgos del PALOMA-1 y evaluar la seguridad y eficacia de palbociclib más letrozol como terapia de primera línea para mujeres

posmenopáusicas con cáncer mamario avanzado receptor estrogénico positivo y HER2 negativo.

Finalmente, el estudio PALOMA-3⁶ investigó la acción de la combinación de palbociclib más fulvestrant en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores estrogénicos positivos y HER2 negativo (RE+/HER2-) que habían progresado tras el tratamiento previo con terapia hormonal (inhibidor de aromatasas). La combinación de palbociclib con fulvestrant mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) en esa población (mediana de PFS: 9.5 meses vs. 4.6 meses, respectivamente; $p < 0.0001$).

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina (ANMAT) aprobó en diciembre de 2015 el uso de palbociclib en combinación con letrozol para el tratamiento de primera línea hormonal del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, y en agosto de 2016 la combinación de palbociclib con fulvestrant para pacientes progresadas a terapia endocrina previa. El propósito del presente estudio fue realizar una evaluación prospectiva de la seguridad y eficacia del tratamiento con palbociclib en el Instituto de Oncología Ángel Roffo de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Entre marzo de 2016 y junio de 2017 inclusive, se atendieron 3.706 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en la Unidad Funcional de Tumores Femeninos (UFTF) del Instituto de Oncología Ángel Roffo. Cuatrocientos cuarenta y nueve (12%) fueron diagnosticadas como portadoras de cáncer de mama metastásico de inicio.

Del total de las pacientes recaídas y progresadas, además de las que se encontraban inicialmente en estadio IV, 71 calificaron para tratamiento con palbociclib y fueron seguidas prospectivamente e incluidas en el presente estudio. La mediana etaria de la muestra fue de 58.5 años. De las 71 participantes, 49 (69%) fueron tratadas con palbociclib/letrozol, y 22 (31%) con palbociclib/fulvestrant.

Resultados

La media etaria de las pacientes tratadas con palbociclib/letrozol ($n = 49$) fue de 58 años (rango = 41-77 años). Seis (12.2%) presentaban enfermedad inicial en estadio I, 10 (20.4%) en estadio II, 11 (22.4%) en estadio III y 21 (42.8%) en estadio IV. Treinta y dos (65.3%)

exhibían metástasis óseas, 16 (32.6%) viscerales y 26 (53%) en otros sitios. Cinco (10.2%) no recibieron tratamiento previo adyuvante, 23 (46.9%) habían sido tratadas con quimioterapia para cáncer de mama metastásico, 20 (40.8%) con hormonoterapia (tamoxifeno) y 2 (4%) con inhibidores de aromatasa.

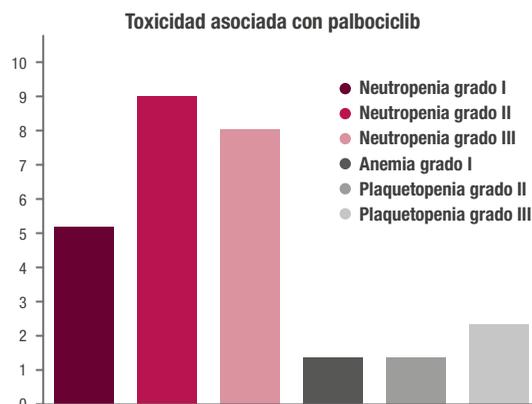
La media etaria de las tratadas con la combinación de palbociclib/fulvestrant (n = 22) fue de 60.5 años. Esta combinación fue indicada como tratamiento de primera línea en 1 (4.5%), como segunda línea en 7 (31.8%), como tercera línea en 8 (36.3%), mientras que en 6 (27.2%) fue prescrita luego de 3 líneas de tratamiento. Una paciente (4.5%) se encontraba inicialmente en estadio I, 7 (31.8%) en estadio II, 7 (31.8%) en estadio III, 6 (27.2%) en estadio IV, desconociéndose en los restantes casos el estadio de la enfermedad. Quince (68.1%) presentaban metástasis óseas y 9 (40.9%) viscerales. Seis (13.2%) no habían recibido tratamientos previos adyuvantes, 6 (13.2%) habían recibido quimioterapia, 10 (45.4%) habían sido previamente tratadas con hormonoterapia (tamoxifeno), y 6 (13.2%) con inhibidores de aromatasa. Diez (45.4%) se encontraban en la pre o perimenopausia, y 12 (54.6%) eran posmenopáusicas.

La mediana de tratamiento con palbociclib/letrozol fue de 5 meses; 3 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, y 36 se encuentran en respuesta parcial. La mediana de tratamiento con palbociclib/fulvestrant fue de 2.6 meses; 3 (4.2%) experimentaron progresión de la enfermedad, mientras que el resto de las participantes de este grupo se encuentran con respuesta parcial (64.7%).

En total, 26 (36.6%) tratadas con palbociclib presentaron toxicidades hematológicas, destacándose la neutropenia de grados I a III (de cualquier grado: 31%; grado I: 7%; grado II: 12.7%; grado III: 11.3%), anemia de grados I a II (1.4%), y plaquetopenia de grados II y III (de cualquier grado: 4.21%; grado II: 1.4%; grado III: 2.81%). No se registraron toxicidades de grado IV (Figura 1).

Respecto de las modificaciones del esquema de tratamiento original, hubo retraso en el inicio del nuevo ciclo en 21 casos debido a la ocurrencia de toxicidades hematológicas (10 pacientes), la falta de entrega de la medicación (9) y 2 por radioterapia. La dosis fue reducida a 100 mg en 8 casos: 7 tratados con palbociclib/letrozol y uno con palbociclib/fulvestrant. Ninguna discontinuó su tratamiento por toxicidades.

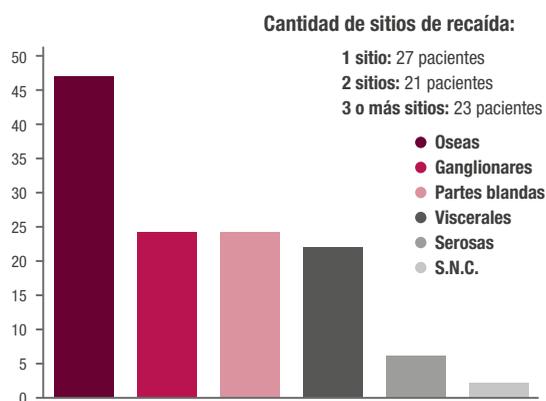
Figura 1. Toxicidades halladas en las pacientes tratadas con palbociclib en la Unidad Funcional de Tumores Femeninos



Cuando se analizó la cobertura médica de las tratadas con palbociclib, se halló que 26 (36.6%) carecían de obra social, 29 (40.8%) pertenecían al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (más conocido como PAMI, Programa de Asistencia Médica Integral), y 16 (22.5%) poseían otras coberturas médicas.

El análisis de los sitios metastásicos del cáncer mamario en la población de este estudio según su localización, reveló que 47 pacientes (67%) presentaban metástasis óseas, 24 (34%) ganglionares, 24 (34%) en partes blandas, 21 (30%) viscerales, 6 (8.6%) en serosas, y 2 (2.8%) en el sistema nervioso central. Veintisiete mostraban un sitio de recaída, 21 dos sitios y 23 tres o más sitios (Figura 2).

Figura 2. Pacientes tratadas con palbociclib. Unidad Funcional de Tumores Femeninos 2016-2017. Porcentaje de sitios metastásicos según localización



Discusión

Los resultados hallados en nuestra institución con el uso de palbociclib, en combinación con letrozol o fulvestrant, demuestran los significativos beneficios clínicos de este inhibidor CDK 4/6 en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo^{2,3}. La baja tasa de progresión de la enfermedad hallada (8.4%) resulta similar a la señalada en los estudios PALOMA 2 y 3^{5,6}, aunque nuestra tasa global de eventos adversos de cualquier tipo y gravedad fue inferior (36.7%) a la hallada por los estudios antes citados (54-57%). La incidencia de neutropenia de todos los grados (31%) fue sustancialmente menor que la descrita en el PALOMA-3 (81%) o el PALOMA-2 (79.5%); las neutropenias de grado III representaron el 11.3% y no hallamos neutropenias de grado IV (0%), en comparación con el PALOMA-2 (neutropenia grado III: 56.1%; grado IV: 10.4%). No observamos discontinuaciones del tratamiento debido a los eventos adversos (0%), en comparación con el 4% registrado en el PALOMA-3 o el 9.7% en el PALOMA-2. Del mismo modo, un reciente metaanálisis de 7 estudios⁷ acerca de inhibidores CDK 4/6 halló globalmente que las toxicidades hematológicas de todos los grados más comunes con estos agentes eran neutropenia seguida de leucopenia, con un riesgo absoluto de 79% y 43%, respectivamente. El riesgo absoluto de leucopenia grados 3/4 era del 27%. La toxicidad hematológica de grado 3/4 más común fue neutropenia (57%), mientras que otras toxicidades hematológicas, como anemia y trombocitopenia, fueron raras.

La neutropenia inducida por palbociclib y la neutropenia por quimioterapia difieren en gravedad y complicaciones porque son causadas por mecanismos diferentes. En efecto, la secundaria a palbociclib obedece a la detención del ciclo celular en vez de la muerte de las células madres progenitoras hematopoyéticas, por lo cual es reversible y de rápida recuperación, ostenta una menor frecuencia de neutropenias de grados 3/4, y la neutropenia febril y las infecciones son raras.

En nuestra población, y al igual que lo señalado por los estudios PALOMA, palbociclib se asoció con un favorable perfil beneficio-riesgo y mayores tasas de respuesta objetiva, de respuesta con beneficio clínico y una mayor duración de la respuesta.

En conclusión, a pesar del breve período de seguimiento (16 meses), las 71 pacientes portadoras de cáncer mamario metastásico

tratadas en la UFTF del Instituto de Oncología Ángel Roffo con palbociclib/letrozol o palbociclib/fulvestrant evolucionaron con escasa cantidad de progresiones (8.4%), en concordancia con lo descrito en la literatura. La tasa de respuestas parciales (64.7%) es superior al 19% hallado por el PALOMA-3 en el grupo asignado a palbociclib/fulvestrant, o el 42.1% de respuesta objetiva en el PALOMA-2.

En relación con la toxicidad del tratamiento (36.7%), ésta fue menor que la descrita en estudios como PALOMA-2 (57% para el grupo tratado con palbociclib/letrozol) o PALOMA-3 (54% con palbociclib/fulvestrant), destacándose las hematológicas, en especial las neutropenias de grados I a III (31%). También cabe resaltar que, en nuestra población, no hallamos toxicidades de grado IV, y que ninguna paciente debió discontinuar el tratamiento por el desarrollo de toxicidades.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Chlebowski RT. Changing concepts of hormone receptor-positive advanced breast cancer therapy. *Clin Breast Cancer* 2013; 13:159-66.
2. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2016; 18:17.
3. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009; 11:R77.
4. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:25-35.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1925-36.
6. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:209-19.
7. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: palbociclib and robociclib. *Breast* 2017; 35:1-7.