

ONCOLOGY THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 28

Revisión

Inhibidores de las ciclinas en cáncer de mama y riesgo de ETV

Dr. Manuel Sánchez Cánovas



sanofi



Dr. Andrés Muñoz Martín

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (Premio Extraordinario). Diplomado en Estadística en Ciencias de la Salud por la Universidad Autónoma de Barcelona. Especialista en Oncología Médica. Responsable del Programa de Investigación “Cáncer y Trombosis” y “Tumores Hepatobiliopancreáticos” de la Unidad de Tumores Digestivos, Servicio de Oncología Médica, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Coordinador de la Sección “Cáncer y Trombosis” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Vicepresidente del Comité de Ética e Investigación con Medicamentos.



Dr. Manuel Sánchez Cánovas

Licenciado en Medicina por la Universidad de Murcia. Especialista en Oncología Médica, formado en el Hospital Universitario José María Morales Meseguer de Murcia. Miembro de la Sección de Cáncer y Trombosis de la Sociedad Española de Oncología Médica. Investigador colaborador en proyectos relacionados con el cáncer y la ETV, como el registro TESEO.

Sobre esta monografía:

El objetivo ha sido realizar una revisión amplia y actualizada de la trombosis asociada al tratamiento con inhibidores de cinasa dependientes de ciclinas, un tratamiento vanguardista dentro de la Oncología Médica que puede llevar asociado un riesgo trombótico mayor del que se estimaba en un principio.

©Sanofi y los autores
Edita: Esmon Publicidad, S.A.
Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona
esmon@esmon.es
DL B 5607-2015
ISBN

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Oncology Thrombosis Risk no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

ONCOLOGY

THROMBOSIS RISK

Año 2021 - Número 28

Monografías coordinadas por:

Dr. Andrés Muñoz Martín

Servicio de Oncología Médica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Revisión

Inhibidores de las ciclinas en cáncer de mama y riesgo de ETV

Dr. Manuel Sánchez Cánovas

Resumen	4
Introducción	5
Evidencia clínica de riesgo tromboembólico.....	7
ETV e iCDK4/6 en cáncer de mama localizado	7
ETV e iCDK4/6 en cáncer de mama metastásico	7
ETV e iCDK4/6 en la práctica clínica habitual	10
ETV e iCDK4/6: preguntas sin responder	14
Puntos clave	16
Bibliografía.....	17

Inhibidores de las ciclinas en cáncer de mama y riesgo de ETV

Manuel Sánchez Cánovas

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario José María Morales Meseguer de Murcia.

Correspondencia:

Manuel Sánchez Cánovas

E-mail: manuelsanchezcanovas@icloud.com

Resumen

El cáncer de mama hormonosensible representa la forma más frecuente de patología maligna mamaria. Los inhibidores de cinasa dependientes de ciclinas constituyen un nuevo grupo farmacológico que ha modificado el pronóstico en este tipo de pacientes. A pesar de que los ensayos clínicos con palbociclib, ribociclib y abemaciclib, reportan eventos trombóticos como efecto secundario atribuible a este tratamiento (especialmente con abemaciclib), los datos obtenidos a partir de pacientes de la práctica clínica habitual sugieren que el riesgo de trombosis es mayor que el esperado. A falta de disponer de datos que permitan definir el papel de la tromboprofilaxis concomitante a la administración de estos fármacos, la formación de las pacientes en la identificación de síntomas y signos sugestivos de trombosis constituye una herramienta fundamental.

Introducción

El cáncer de mama será el tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres en España en el año 2021. Si se tiene en cuenta la población global española, esta neoplasia será la tercera más diagnosticada, únicamente superada por los tumores colorrectales y de próstata¹.

Los datos del registro TESEO indican que el cáncer de mama ocupa la tercera posición dentro de los casos de trombosis asociada a cáncer². Esto no solamente puede estar justificado por la prevalencia de la patología maligna de mama, ya que un estudio³ en el que se analizaron más de 14.000 muestras tumorales identificó como mutaciones que incrementan el riesgo de trombosis las que se dan en los genes *STK11*, *KRAS*, *CTNNB1*, *KEAP1*, *MET* y *CDKN2B*.

Esta última mutación es de interés, teniendo en consideración las vías metabólicas que se encuentran alteradas en el cáncer de mama hormonossensible (HS). Los tumores de mama HS, con positividad en los receptores de estrógeno y/o progesterona, constituyen el subtipo molecular más frecuente, representando en torno a un 70%⁴ (Figura 1).

A pesar del empleo de distintos agentes terapéuticos que se encuadran dentro de las denominadas terapias hormonales (tamoxifeno, fulvestrant, letrozol, anastrozol, etc.), tanto en el ámbito de la adyuvancia como de la enfermedad metastásica, las pacientes pueden presentar fenómenos de resistencia a este tipo de tratamiento, ocasionando recaídas o progresiones a nivel sistémico⁵.

El mayor conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes al desarrollo del cáncer de mama han permitido establecer que en los tumores HS es común la amplificación de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4/6) y de la ciclina D1^{6,7}. La actividad de estos elementos conduce a la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, lo cual favorece que esta no pueda ejercer su actividad supresora de tumores y que el ciclo celular progrese de la fase G1 (*gap 1*, fase de presíntesis) a S (fase de síntesis), dando lugar a una proliferación descontrolada de las células neoplásicas (Figura 2).

La inhibición de la formación del complejo entre la ciclina D1 y las CDK4/6 permite mantener la proteína del retinoblastoma hipofosforilada, impidiendo la proliferación tumoral⁸. Los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (iCDK4/6) son tres fármacos (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) que actúan a este nivel. Los iCDK4/6 no solamente detienen el ciclo celular, sino que también pueden alterar el metabolismo de las células, agotar los antioxidantes, aumentar las especies reactivas de oxígeno, desencadenar la apoptosis y modular la expansión de los linfocitos T reguladores⁹ (Figura 3).

Todas estas acciones, además de ocasionar un efecto antitumoral, también son responsables de la aparición de eventos tóxicos. La toxicidad más característica de este tipo de tratamientos es la aparición de neutropenia, así como la diarrea¹⁰. No obstante, cabe la posibilidad de que dentro del perfil de efectos secundarios asociados a este tratamiento se encuentre la aparición de trombosis.

Figura 1. Relación entre los resultados del estudio de Dunbar *et al.*³ y el cáncer de mama hormonossensible.

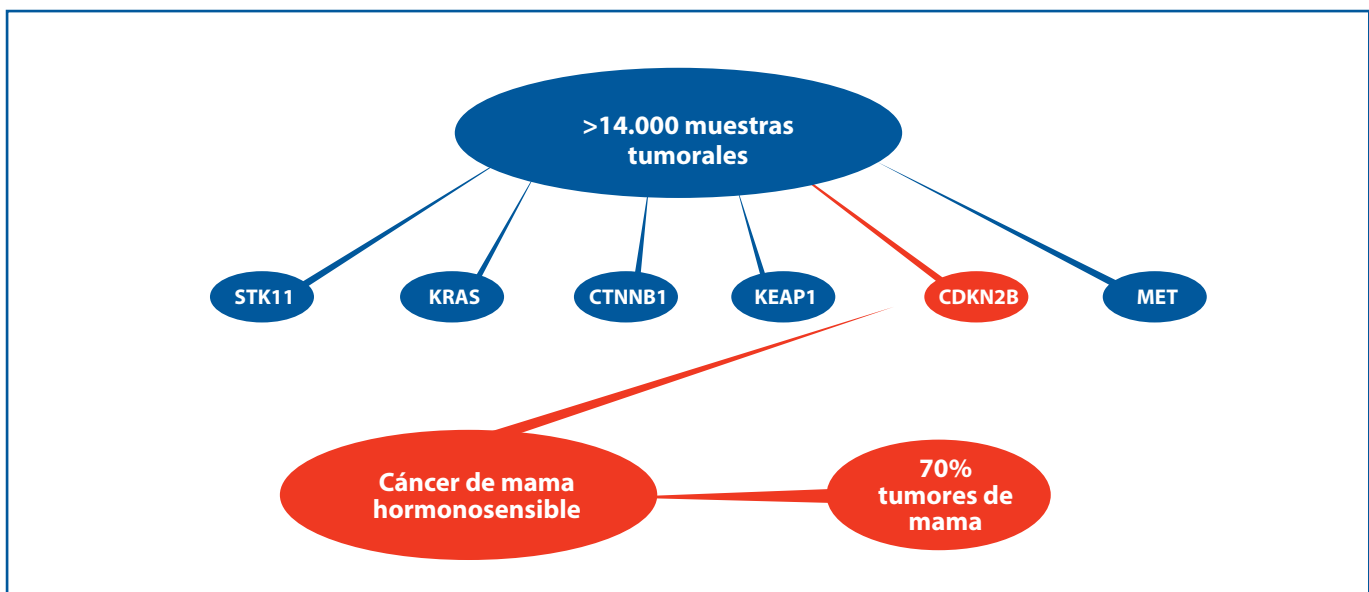
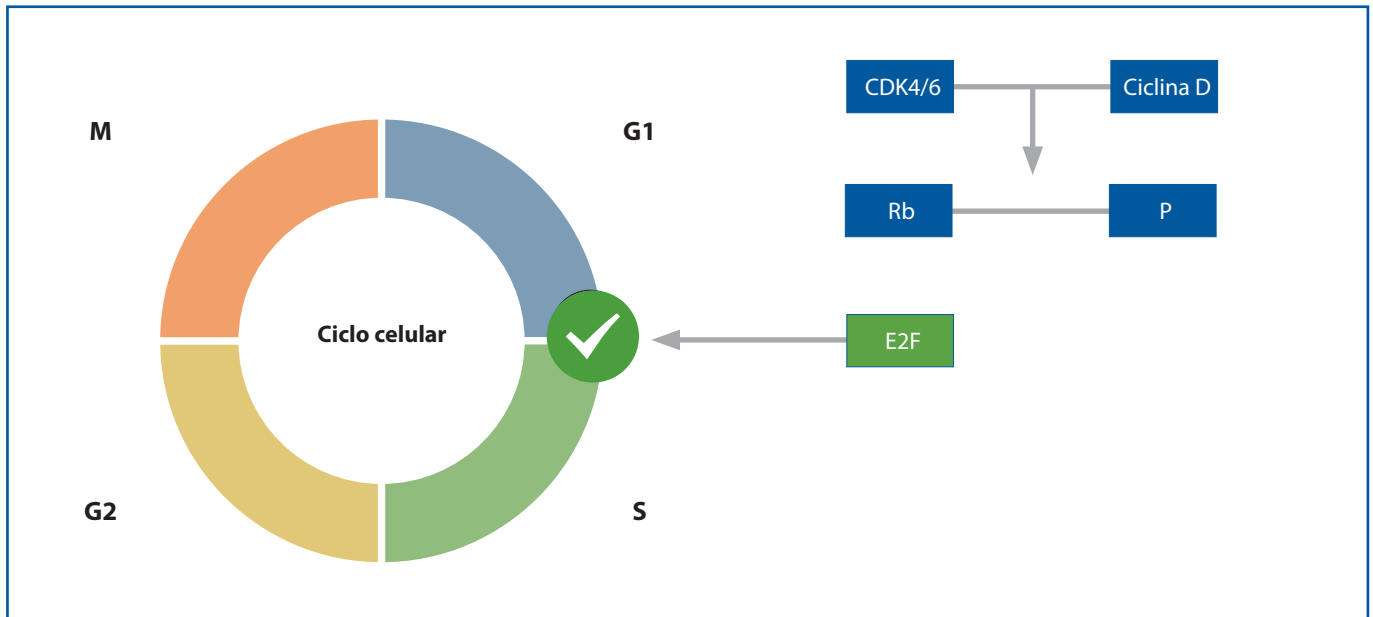
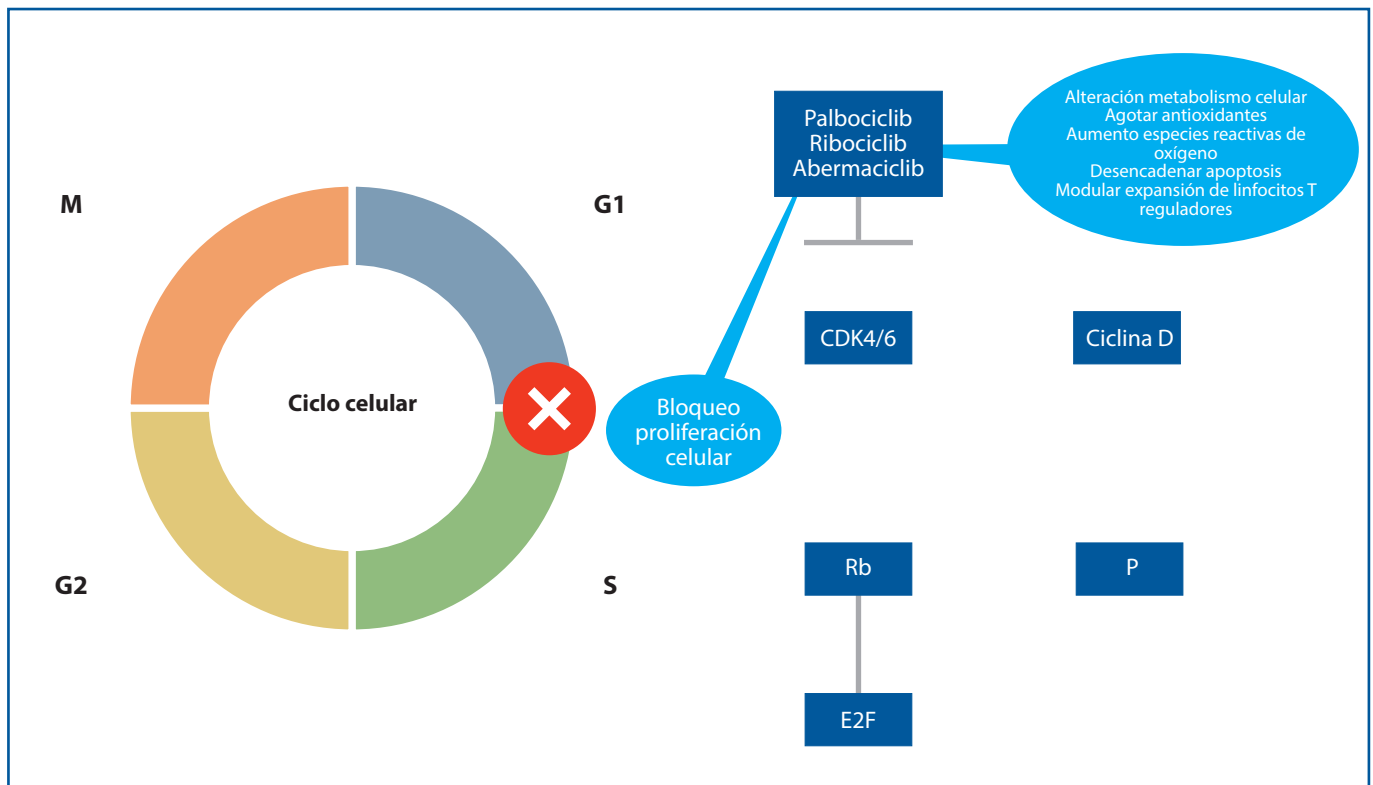


Figura 2. Esquema de funcionamiento del ciclo celular en pacientes con cáncer de mama que no se encuentran en tratamiento con inhibidores de la CDK4/6.



CDK4/6: cinasa dependiente de ciclina 4/6; G1: *gap 1*, fase de presíntesis; G2: fase de postsíntesis; M: mitosis. P: fosfato; Rb: proteína de retinoblastoma; S: fase de síntesis.

Figura 3. Esquema de funcionamiento del ciclo celular en pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento con inhibidores de CDK 4/6.



CDK4/6: cinasa dependiente de ciclina 4/6; G1: *gap 1*, fase de presíntesis; G2: fase de postsíntesis; M: mitosis. P: fosfato; Rb: proteína de retinoblastoma; S: fase de síntesis.

El propósito de esta revisión es analizar los datos disponibles, tanto en los principales ensayos clínicos (EC) como en estudios realizados con pacientes pertenecientes al ámbito de la práctica clínica habitual, que relacionan la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) con la terapia con iCDK4/6.

Evidencia clínica de riesgo tromboembólico

Esta sección se ha estructurado en cuatro partes. La primera de ellas está dedicada a los estudios publicados de iCDK4/6 en el ámbito de adyuvancia; a continuación, se analiza la información que aportan los ensayos de iCDK4/6 en el contexto de la enfermedad metastásica; y finalmente, se reportan los datos correspondientes a la práctica asistencial habitual. Una vez discutido este conjunto de datos, se plantearán preguntas que a día de hoy quedan pendientes de respuesta.

ETV e iCDK4/6 en cáncer de mama localizado

Actualmente, hay publicados dos estudios que analizan el impacto de los iCDK4/6 como recurso terapéutico en la adyuvancia de pacientes con cáncer de mama HS receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo. Se trata de los estudios PALLAS¹¹ y MONARCH-E¹².

El estudio PALLAS¹¹ es un EC fase III en el que pacientes con cáncer de mama HS HER2 negativo en estadio II-III fueron aleatorizadas a recibir dos años de terapia adyuvante con palbociclib asociada a hormonoterapia (HT) estándar (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa...) frente a recibir únicamente esta última modalidad terapéutica. El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Respecto a los eventos adversos, la ETV ocurrió en el 1,7% (n = 47) de las pacientes en el grupo de palbociclib + HT, mientras que se presentó en un 0,7% (n = 20) de las pacientes que recibían únicamente HT (valor p no disponible).

MONARCH-E¹² es un EC fase III en el que se aleatorizaron pacientes con cáncer de mama localizado de alto riesgo, tras completar un tratamiento oncológico estándar (cirugía, quimioterapia, radioterapia...), a recibir de forma concomitante a la HT dos años de abemaciclib. El brazo control solamente recibía HT. La SLE fue el objetivo primario de este trabajo. Se consideraba criterio de exclusión tener antecedentes de ETV. En MONARCH-E¹², se reportó un 2,3%

(n = 63) de ETV en el grupo con abemaciclib + HT frente a un 0,5% (n = 14) en el grupo con HT (p no disponible). De hecho, en el grupo de abemaciclib, un 0,2% (n = 6) de estos eventos tromboticos fueron grado 4, mientras que ninguno alcanzó esta clasificación en las pacientes tratadas con HT.

En ambas cohortes, la forma de ETV más común fue la trombosis venosa profunda (TVP), descrita en un 1,1% (n = 30) de las pacientes que recibieron abemaciclib + HT, mientras que en el grupo de HT, la TVP se presentó en un 0,2% (n = 6). La segunda forma de ETV más frecuente fue el tromboembolismo pulmonar (TEP), describiéndose en un 0,9% (n = 25) en el caso de terapia de abemaciclib + HT contra un 0,1% (n = 3) en el grupo de HT.

En cuanto a otras formas menos frecuentes de ETV, las pacientes en terapia con abemaciclib presentaron trombosis relacionadas con un catéter u otros dispositivos (0,1%, n = 4), trombosis a nivel de la vena yugular (0,1%, n = 2), trombosis de la vena subclavia (0,1%, n = 2) o trombosis de la vena porta (0,1%, n = 1). No se dieron eventos tromboticos a nivel de las venas hepáticas (no correspondientes al sistema porta) ni en las ováricas. Sin embargo, estas dos últimas formas de ETV sí que se presentaron en las pacientes que se trataron exclusivamente con HT.

Tanto en el estudio PALLAS¹¹ como en el MONARCH-E¹², las características de ambos grupos de tratamiento estaban equilibradas, lo cual es relevante en cuanto a una distribución equitativa de otros factores de riesgo para ETV, como podría ser el empleo de tamoxifeno o el estatus hormonal. En base a esto, los datos sugieren que la adición de iCDK4/6 a la HT adyuvante podría incrementar el riesgo trombotico (Tabla 1).

ETV e iCDK4/6 en cáncer de mama metastásico

Esta parte de la monografía seguirá el siguiente esquema: en primer lugar, se revisarán los EC correspondientes a palbociclib; a continuación, se analizarán los datos disponibles en relación al ribociclib y, en último lugar, la evidencia que existe con abemaciclib. Finalmente, se presentarán los

Tabla 1. ETV en pacientes de EC con iCDK4/6 con cáncer de mama localizado.

	iCDK4/6 + HT	HT
PALLAS ¹¹	1,7% (n = 47)	0,7% (n = 20)
MONARCH-E ¹²	2,3% (n = 63)	0,5% (n = 14)

EC: ensayo clínico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HT: hormonoterapia; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

datos pertenecientes al metaanálisis de trombosis y terapia con iCDK4/6 en las pacientes incluidas en los EC pivotaes de palbociclib, ribociclib y abemaciclib.

Palbociclib

El estudio PALOMA-1/TRIO-18¹³ es un fase II en el que pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, que no hubieran recibido tratamiento previo para enfermedad avanzada, fueron aleatorizadas a recibir palbociclib asociado a letrozol frente a letrozol en monoterapia. Molecularmente, el tumor debía de ser HER2 negativo y HS. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). El análisis de seguridad reportó que el 4,82% (n = 4) de las pacientes con palbociclib presentaron ETV, frente a ningún caso en el grupo con letrozol en monoterapia.

A continuación, se publicó el EC PALOMA-2¹⁴. Se trata de un fase III en el que pacientes con un perfil clínico similar al del estudio PALOMA-1/TRIO-18¹³ fueron aleatorizadas a recibir tratamiento con palbociclib asociado a letrozol frente a letrozol en monoterapia. Nuevamente, el objetivo primario fue la SLP y, entre los objetivos secundarios, se incluía la supervivencia global (SG) y la seguridad. Se describió el TEP en un 0,9% (n = 4) de las pacientes del grupo con palbociclib, mientras que este evento adverso se presentó en un 1,4% (n = 3) del grupo que se trataba exclusivamente con letrozol. De hecho, una de las muertes que se produjo en el grupo de letrozol se atribuyó a la infección de tracto respiratorio inferior y TEP, siendo estos eventos causados por el tratamiento, según se indica en la publicación del estudio.

Finalmente, el EC fase III PALOMA-3¹⁵ fue un estudio en el que pacientes con cáncer de mama HS, HER2 negativo y en estadio IV, que hubieran recibido previamente HT, se aleatorizaron a terapia con palbociclib asociado a fulvestrant o a recibir tratamiento exclusivamente con fulvestrant. Los objetivos primario y secundario fueron SLP y SG, respectivamente. Al igual que en PALOMA-1/TRIO-18¹³, solamente se reportó ETV en el grupo que recibió palbociclib, aunque en menor porcentaje, siendo este un 1,7% (n = 6).

En conclusión, los EC pivotaes¹³⁻¹⁵ con palbociclib sugieren que este tipo de iCDK4/6 puede incrementar el riesgo trombótico (Tabla 2).

Ribociclib

En el ámbito de los estudios con ribociclib, la primera publicación corresponde al EC fase III MONALEESA-2¹⁶. En

Tabla 2. ETV en pacientes de EC con palbociclib en cáncer de mama metastásico.

	iCDK4/6 + HT	HT
PALOMA-1 ¹³	4,82% (n = 4)	0% (n = 0)
PALOMA-2 ¹⁴	0,9% (n = 4)	1,4% (n = 3)
PALOMA-3 ¹⁵	1,7% (n = 6)	0% (n = 0)

EC: ensayo clínico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HT: hormonoterapia; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

él, pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama HS y HER2 negativo, de naturaleza recurrente o metastásico, eran aleatorizadas a recibir terapia con ribociclib en combinación con letrozol, y en la rama control se administraba este último agente en monoterapia. La SLP era su objetivo primario, mientras que entre los secundarios se incluía la SG, el análisis de seguridad, etc. Solamente se reportó ETV en el grupo con ribociclib, con un 0,6% (n = 2).

El estudio MONALEESA-3¹⁷ es un fase III en el que una población similar a la del estudio MONALEESA-2¹⁶ (mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HS y HER2 negativo de naturaleza recurrente o metastásico) eran aleatorizadas a tratamiento con ribociclib asociado a fulvestrant frente a terapia únicamente con fulvestrant. Los objetivos primario y secundario fueron los mismos que en los estudios descritos previamente. En cuanto a los eventos adversos, se reportó ETV en un paciente de cada rama de tratamiento, siendo los porcentajes de 0,2%, en el grupo de ribociclib + fulvestrant, y 0,41%, en el que recibió fulvestrant en monoterapia.

La última publicación relevante con ribociclib corresponde al EC MONALEESA-7^{18,19}, un fase III en el que la población sobre la que se intervino eran mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con tumores de mama HS y HER2 negativo en contexto de enfermedad avanzada. Las pacientes recibían goserelina asociada a un inhibidor de aromatasas o tamoxifeno. En la rama experimental, se pautaba ribociclib concomitante con la HT, y en la rama control, placebo. La SLP fue el objetivo primario, mientras que entre los secundarios se encontraba la SG. El análisis de seguridad describió un 2,99% (n = 10) de ETV en el grupo de ribociclib frente a un 1,19% (n = 4) en pacientes tratadas exclusivamente con HT.

En conclusión, los EC pivotaes¹⁶⁻¹⁹ con ribociclib sugieren que este iCDK4/6 se asocia a un mayor riesgo de ETV (Tabla 3).

Tabla 3. ETV en pacientes de EC con ribociclib en cáncer de mama metastásico.

	iCDK4/6 + HT	HT
MONALEESA-2 ¹⁶	0,6% (n = 2)	0% (n = 0)
MONALEESA-3 ¹⁷	0,2% (n = 1)	0,41% (n = 1)
MONALEESA-7 ^{18,19}	2,99% (n = 10)	1,19% (n = 4)

EC: ensayo clínico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HT: hormoterapia; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

Abemaciclib

El EC fase III MONARCH-2²⁰ es un estudio en el que las pacientes eran aleatorizadas a recibir tratamiento con fulvestrant asociado a palbociclib (brazo experimental) o placebo (brazo control). Nuevamente, el perfil era de pacientes con cáncer de mama HS y HER2 negativo, incluyéndose mujeres tanto premenopáusicas como postmenopáusicas. Las pacientes tenían que haber progresado a HT en el contexto de primera línea de enfermedad metastásica, durante la adyuvancia con ella, o antes de 12 meses tras haber finalizado la misma. El objetivo primario fue la SLP, y entre los secundarios, se encontraba la SG y la seguridad. Respecto a este último parámetro dentro de los eventos adversos, un 2% (n = 9) de las pacientes tratadas con abemaciclib padecieron ETV. En cambio, en el grupo que recibió placebo junto a la HT, solo hubo un 0,45% (n = 1) de trombosis.

A continuación, se presentan los resultados del EC fase III MONARCH-3^{21,22}, en el que pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama HS, HER2 negativo y metastásico, que no habían recibido previamente terapia sistémica para enfermedad avanzada, eran aleatorizadas a tratamiento con abemaciclib o placebo (en función de la rama del estudio que les correspondiera) más un inhibidor de la aromatasas (que podía ser anastrozol o letrozol). Se estableció como objetivo primario la SLP, mientras que los secundarios incluían la respuesta al tratamiento y la seguridad del mismo. Un 6,11% (n = 20) de las pacientes tratadas con abemaciclib presentaron ETV. De las pacientes de este subgrupo, cuatro tuvieron que suspender el tratamiento a causa del evento trombótico. Además, en la publicación inicial²¹, se reportaron dos fallecimientos atribuibles a la ETV. El grupo que estuvo tratado con placebo presentó un 0,62% (n = 1) de ETV.

Por tanto, parece ser que el abemaciclib incrementa el riesgo de ETV en las pacientes que reciben este fármaco, tras analizar los datos de los EC pivotaes²⁰⁻²² (Tabla 4).

Tabla 4. ETV en pacientes de EC con abemaciclib en cáncer de mama metastásico.

	iCDK4/6 + HT	HT
MONARCH-2 ²⁰	2% (n = 9)	0,4% (n = 1)
MONARCH-3 ^{21,22}	4,9% (n = 16)	0,6% (n = 1)

EC: ensayo clínico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HT: hormoterapia; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

Metaanálisis de ETV y terapia con iCDK4/6 en EC de pacientes con enfermedad metastásica

En julio de 2020, se publicó una revisión sistemática y un metaanálisis (Tabla 5) de los EC¹³⁻²² aleatorizados de pacientes con cáncer de mama tratados con iCDK4/6 + HT frente a HT²³. El propósito de este trabajo era valorar si realmente estos fármacos incrementaban el riesgo de ETV.

Los estudios con palbociclib¹³⁻¹⁵ incluyeron un total de 1.343 pacientes, de las cuales 872 pertenecían a la rama experimental y 471 al grupo control. La ETV ocurrió en un 1,6% (n = 14) en el primer colectivo, mientras que se dio en un 0,6% (n = 3) en el segundo. El riesgo relativo (RR) fue de 2,33 (intervalo de confianza [IC] al 95%, 0,36-15,19, valor de p = 0,38).

Entre las 2.062 pacientes incluidas en los EC con ribociclib¹⁶⁻¹⁹, 1.153 pacientes fueron incluidas en el grupo experimental, mientras que a 909 les correspondió el grupo control. Un 1,12% (n = 13) de las pacientes tratadas con ribociclib presentaron ETV, mientras que un 0,55% (n = 5) de aquellas que solo recibieron HT tuvieron un evento trombótico. El RR fue de 2,19 (IC del 95%, 0,8-5,97, valor p = 0,13).

En el caso de abemaciclib²⁰⁻²², 768 pacientes recibieron este iCDK4/6 frente a 384 que se manejaron exclusivamente con HT, siendo el número total de 1.152 casos. La rama con abemaciclib presentó un 3,77% (n = 29) de eventos trombóticos, mientras que la ETV fue reportada en un 0,5% (n = 2) de las pacientes manejadas exclusivamente con HT. El RR fue de 6,77 (IC del 95%, 1,61-28,43, valor p = 0,009).

De manera global, se describió un 2% (n = 56) de ETV en las pacientes tratadas con iCDK4/6, y este porcentaje se reducía al 0,5% (n = 10) en el grupo control. El RR fue de 2,62 (IC del 95%, 1,21-5,65, p = 0,01), mientras que tras una mediana de seguimiento de 36 meses ascendía hasta 3,18 (IC del 95%, 1,22-8,24). También se estableció la diferencia de riesgo (RD) entre ambos colectivos, siendo este parámetro 0,01 (IC del 95%, 0,00-0,03, valor p = 0,02), aunque su valor

Tabla 5. ETV en pacientes tratadas con iCDK4/6 según metaanálisis²³ de los EC pivotaes.

	ETV con iCDK4/6 + HT	ETV con HT	RR	Valor p
Pacientes tratadas con palbociclib	1,6% (n = 14)	0,6% (n = 3)	2,33 (IC 95%, 0,36-15,19)	0,38
Pacientes tratadas con ribociclib	1,12% (n = 13)	0,55% (n = 5)	2,19 (IC 95%, 0,8-5,97)	0,13
Pacientes tratadas con abemaciclib	3,77% (n = 29)	0,5% (n = 2)	6,77 (IC 95%, 1,61-28,43)	0,009
Población global	2% (n = 56)	0,5% (n = 10)	2,62 (IC 95%, 1,21-5,65)	0,01

EC: ensayo clínico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HT: hormonoterapia; IC: intervalo de confianza; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6; RR: riesgo relativo.

pasa a ser 0,03 (IC del 95%, 0,01-0,06, valor p = 0,008), tras una mediana de seguimiento de 36 meses.

Adicionalmente, este metaanálisis²³ llevó a cabo un estudio del riesgo de ETV en función del momento de la historia oncológica en el que se empleaban los iCDK4/6. En el caso de primera línea de enfermedad metastásica, el riesgo trombótico resultó menor que en la utilización de los iCDK4/6 en segunda línea de tratamiento con un RR de 2,75 (IC del 95%, 0,98-7,75, valor p = 0,06) y 5,14 (IC del 95%, 0,96-27,38, valor p = 0,06).

De igual forma, también se analizó la probabilidad de ETV en base a si la HT acompañante al iCDK4/6 fue con fulvestrant u otro agente hormonal. En el primer caso, el RR fue de 2,73 (IC del 95%, 0,63-11,91, valor p = 0,18), mientras que, en el segundo, se describió un RR de 2,75 (IC del 95%, 0,9-7,75, valor p = 0,06).

Al margen de los datos expuestos, no hay que obviar que este metaanálisis²³ tiene dos limitaciones relevantes:

- Los estudios incluidos analizan tres iCDK4/6 distintos con diferentes formas de HT.
- Los estudios incluidos no transcurren en el mismo ámbito clínico, ya que algunos de ellos son en primera línea de tratamiento de enfermedad metastásica, mientras que otros se llevan a cabo en segunda.

A pesar de dichas limitaciones, esta publicación aporta suficiente información como para poder afirmar que la adición de iCDK4/6 a la HT contribuye a una mayor incidencia de ETV comparado con la HT como único agente terapéutico. Este riesgo resulta especialmente relevante en el caso de tratamiento con abemaciclib.

ETV e iCDK4/6 en la práctica clínica habitual

El primer trabajo de interés en este ámbito fue publicado por Gervaso *et al.*²⁴, quienes llevaron a cabo un estudio

retrospectivo unicéntrico. En el mismo, se analizaron los eventos trombóticos que ocurrieron en el contexto de tratamiento con iCDK4/6 + HT en mujeres con cáncer de mama metastásico HS. Se recogieron los datos de un total de 424 pacientes, cuya mediana de edad fue de 55 años. La mayoría de estas mujeres eran de raza blanca (82,3%) y su estatus hormonal correspondía a postmenopausia (95,7%). En cuanto a su enfermedad oncológica, destaca que la localización metastásica más frecuente era la ósea (39,6%) y que un pequeño porcentaje (3,8%) eran HER2 positivas. Antes de iniciar el iCDK4/6, un 13,6% de las pacientes se encontraban en tratamiento anticoagulante (Tabla 6).

Respecto al tratamiento empleado, el iCDK4/6 más utilizado fue palbociclib (91,9%). En menor proporción, se empleó ribociclib (0,94%) y abemaciclib (0,71%). El resto de pacientes (6,4%) recibió a lo largo de su historia oncológica más de un iCDK4/6. En cuanto a la HT concomitante, el agente más empleado fue letrozol (54,5%), seguido de fulvestrant (37,5%). La combinación de iCDK4/6 + HT se empleó con mayor frecuencia para primera línea de enfermedad metastásica (36,1%), aunque también se utilizó en segunda (25,6%), tercera (12,2%) o cuarta (26,1%) línea de tratamiento (Tabla 7).

Un 9% de las pacientes de la muestra desarrolló ETV. La TVP fue la forma más frecuente de presentación (47,4%), seguida de la trombosis visceral (21,%) y el TEP (18,4%). Dentro de las pacientes de esta muestra que desarrollaron ETV, un 18,4% suspendieron la terapia con iCDK4/6 tras el evento trombótico. Un 89,5% de los casos con trombosis fueron hospitalizados para el manejo inicial (Figura 4). La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio del iCDK4/6 y la ETV fue de 10,5 meses. La incidencia acumulada de ETV a los 6 y 12 meses fue del 4,3 y 6,3%.

El análisis univariante reflejó que el desarrollo de ETV condicionaba una peor SLP (cociente de riesgo o *hazard*

Tabla 6. Características basales de las pacientes incluidas en el análisis de Gervaso *et al.*²⁴.

Parámetro	Subparámetro	% poblacional (n = 424)
Edad	<45 años	25,9% (n = 110)
	46-55 años	28% (n = 119)
	56-65 años	25% (n = 106)
	>65 años	21,1% (n = 89)
Raza	Blanca	82,3% (n = 349)
	Negra	12,6% (n = 53)
	Hispana	2,3% (n = 10)
	Otros	2,8% (n = 12)
Estatus menopáusico	Premenopausia	4,3% (n = 18)
	Postmenopausia	95,7% (n = 406)
Localización de la enfermedad metastásica	Ósea	39,6% (n = 168)
	Pulmón	11,3% (n = 48)
	Hígado	6,1% (n = 26)
	Cerebro	0,7% (n = 3)
	Otros	5,8% (n = 24)
	Múltiple	36,5% (n = 168)
Tratamiento anticoagulante al inicio de los iCDK4/6	Sí	13,5% (n = 57)
	No	86,5% (n = 367)

iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

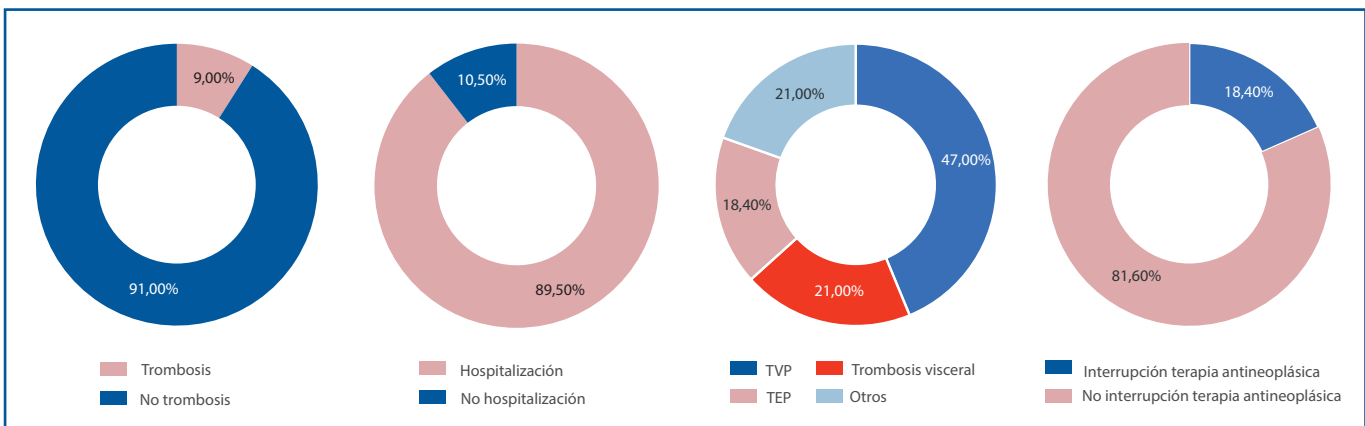
Tabla 7. Tratamiento oncológico de pacientes en el análisis de Gervaso *et al.*²⁴.

Parámetro	Subparámetro	% poblacional (n = 424)
iCDK4/6	Palbociclib	91,9% (n = 390)
	Ribociclib	0,94% (n = 4)
	Abemaciclib	0,71% (n = 3)
	≥1 iCDK4/6	6,4% (n = 27)
HT	Letrozol	54,5% (n = 231)
	Fulvestrant	37,5% (n = 159)
	Otros	8% (n = 34)
Línea de tratamiento en la que se emplea iCDK4/6	Primera línea	36,1% (n = 153)
	Segunda línea	25,6% (n = 108)
	Tercera línea	12,2% (n = 52)
	Cuarta línea o posterior	26,1% (n = 111)

HT: hormonoterapia; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

ratio [HR]: 1,25; IC del 95%, 0,73-2,14, con valor p = 0,42), así como una menor SG (HR: 1,6; IC del 95%, 0,89-2,87, con valor p = 0,12). Tras el mismo, se llevó a cabo un análisis multivariante, ajustando en función de otras covariables, como la edad, la línea de tratamiento o el lugar de enfermedad metastásica. Nuevamente, tanto la SLP (HR: 1,4; IC del 95%, 0,83-2,38, con valor p = 0,21) como la SG (HR: 1,7; IC del 95%, 0,95-2,8, con valor p = 0,076) empeoraban si la paciente desarrollaba un evento tromboótico.

Figura 4. Características de la ETV asociada a iCDK4/6 en el análisis de Gervaso *et al.*²⁴



ETV: enfermedad tromboembólica venosa; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Un análisis de seguridad de palbociclib en contexto de la práctica clínica asistencial habitual, con un tamaño muestral de 64 pacientes, publicado por Watson *et al.*²⁵, reportó un 11% de ETV. Este último dato, junto a los presentados por el equipo de Gervaso *et al.*²⁴, refuerza la teoría de que el riesgo trombótico de palbociclib puede ser superior al preestablecido en base a los EC pivotales¹³⁻¹⁵ con dicho fármaco.

A principios de 2021, se publicó un trabajo desarrollado por West *et al.*²⁶, en el que, de manera retrospectiva, se recogieron datos correspondientes a pacientes con cáncer de mama estadio IV HS, que fueron tratadas con palbociclib, ribociclib o abemaciclib. El estudio era de naturaleza multicéntrica (con una participación de seis hospitales) y el periodo de reclutamiento se extendió desde febrero de 2015 hasta marzo de 2020. El objetivo primario de este estudio era el análisis de la ETV durante el tratamiento con iCDK4/6. En caso de suspensión del tratamiento, la trombosis se consideraba secundaria al mismo siempre y cuando hubiera ocurrido en el transcurso de los primeros 30 días postfinalización del iCDK4/6.

El estudio reclutó un total de 266 pacientes, siendo el 99% mujeres. Un 9,78% (n = 26) desarrollaron ETV (Tabla 8). El subgrupo que desarrolló trombosis presentó una mayor proporción de pacientes en la cohorte de edad más avanzada: 46% frente al 38% si era mayor de 65 años de edad y 35% frente al 30% en el intervalo comprendido entre los 56 y 65 años de edad. En cambio, las pacientes sin trombosis eran, en proporción, más jóvenes: 18% frente al 12% si la edad estaba comprendida entre 46 y 55 años, 13% frente al 8% en caso de tener menos de 46 años de edad.

Tanto en pacientes con ETV como sin ella, la raza blanca fue la más común, con unos porcentajes del 81 y el 92% respectivamente. Respecto al resto de etnias, todas se presentaron en mayor proporción en el subgrupo de pacientes sin trombosis, con excepción de la raza negra, ya que, en el subgrupo sin ETV, su porcentaje fue del 2% frente a un 8% en la cohorte con trombosis.

Respecto a factores de riesgo para el desarrollo de ETV, se vio que las pacientes con trombosis presentaban con mayor frecuencia un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 35 (23% frente al 15%), antecedentes de trombosis (27% frente al 16%) o tabaquismo activo (15% frente al 9%).

En relación a las características de la terapia anti-neoplásica recibida (Tabla 9), el iCDK4/6 más empleado fue palbociclib en ambos grupos (88% de pacientes con ETV, 89% de pacientes sin ETV), seguido de abemaciclib (12% de pacientes con ETV, 14% de pacientes sin ETV) y ribociclib

Tabla 8. Características basales de las pacientes incluidas en el análisis de West *et al.*²⁶

Parámetro	Subparámetro	No ETV 90,22% (n = 240)	ETV 9,78% (n = 26)
Edad	<46 años	13% (n = 32)	8% (n = 2)
	46-55 años	18% (n = 43)	12% (n = 3)
	56-65 años	30% (n = 73)	35% (n = 9)
	>65 años	38% (n = 92)	46% (n = 12)
Raza	Blanca	92% (n = 220)	81% (n = 21)
	Asiática	3% (n = 7)	0% (n = 0)
	Negra	2% (n = 4)	8% (n = 2)
	Hispana	1% (n = 3)	0% (n = 0)
	Otros	2% (n = 5)	12% (n = 3)
IMC ≥35 kg/m ²		15% (n = 36)	23% (n = 6)
ETV previa		16% (n = 38)	27% (n = 7)
Tabaquismo activo		9% (n = 22)	15% (n = 4)

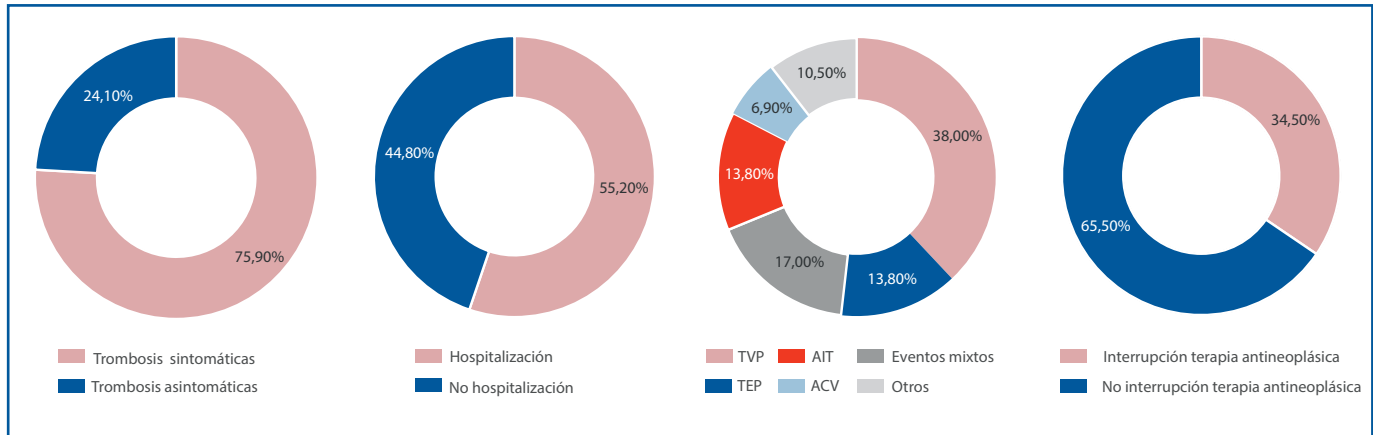
ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 9. Tratamiento oncológico de pacientes en el análisis de West *et al.*²⁶

Parámetro	Subparámetro	No ETV 90,22% (n = 240)	ETV 9,78% (n = 26)
iCDK4/6*	Palbociclib	89% (n = 213)	88% (n = 23)
	Ribociclib	6% (n = 15)	12% (n = 3)
	Abemaciclib	14% (n = 34)	12% (n = 3)
HT*	Anastrozol	12% (n = 28)	19% (n = 5)
	Letrozol	51% (n = 123)	65% (n = 17)
	Exemestano	5% (n = 12)	4% (n = 1)
	Fulvestrant	40% (n = 95)	27% (n = 7)
	Tamoxifeno	2% (n = 5)	0% (n = 0)
Duración del tratamiento		9,4 meses (3,9-19,5)	12,8 meses (7,1-32,5)

*La suma total de los porcentajes puede ser superior al 100%, ya que dentro de cada modalidad de tratamiento, la paciente puede haber recibido más de un tipo de iCDK4/6 o de HT.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HT: hormonoterapia; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

Figura 5. Características de la ETV asociada a iCDK4/6 en el análisis de West *et al.*²⁶.

AIT: accidente isquémico transitorio; ACV: accidente cerebrovascular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

(12% de pacientes con ETV, 6% de pacientes sin ETV). Las pacientes podían haber recibido a lo largo de su historia oncológica más de una modalidad de iCDK4/6. La mediana de duración del tratamiento fue superior en las pacientes que desarrollaron trombosis (12,8 meses) frente a aquellas que no (9,4 meses).

En cuanto a la HT administrada de forma concomitante, los inhibidores de aromatasas fueron empleados con mayor frecuencia en el grupo que desarrolló trombosis (65% frente al 51% de letrozol; 19% frente al 12% de anastrozol), mientras que el fulvestrant se empleó en mayor proporción en la cohorte de pacientes que no tuvo ETV (40% frente al 27%). Respecto al tamoxifeno, a pesar de ser un fármaco protrombótico, ninguna paciente del grupo con ETV lo llevaba incorporado en su tratamiento antineoplásico. Al igual que ocurre con los iCDK4/6, las pacientes podían haber recibido a lo largo de su historia oncológica más de una modalidad de HT.

A pesar de que el número de pacientes con trombosis fue de 26, el total de eventos trombóticos fue de 29, ya que 3 pacientes tuvieron un segundo episodio de ETV durante la terapia con iCDK4/6 (Figura 5). Un 75,9% de las trombosis resultaron sintomáticas, un 55,2% requirieron hospitalización y el 34,5% conllevaron la interrupción de la terapia antineoplásica.

A la hora de analizar los eventos trombóticos, los autores del trabajo contemplaron tanto la ETV como las trombosis arteriales. Si se tienen en cuenta las 29 trombosis reportadas, la forma más común fue la TVP (38%), el TEP (13,8%), el accidente isquémico transitorio (AIT) (13,8%)

y el accidente cerebrovascular (ACV) (6,9%). Otras formas menos frecuentes fueron el síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST), la trombosis asociada a catéter o la trombosis de la vena de la retina, cada una de ellas con 3,5%. También se describieron eventos trombóticos mixtos como TEP + TVP, TEP + trombosis portal, ACV + SCASEST o ACV + TVP.

Se llevó a cabo un análisis multivariante para encontrar factores que permitieran predecir el desarrollo de ETV tras el inicio de tratamiento con iCDK4/6. A pesar de que los antecedentes de trombosis, el IMC ≥ 35 , el recuento de leucocitos >11.000 células/ μL y la hemoglobina inferior a 10 g/dL se asocian con un mayor riesgo de ETV, solamente este último parámetro es el que demostró una asociación estadísticamente significativa (HR: 3,53; IC del 95%, 1,21-10,31, con valor $p = 0,014$).

La incidencia acumulada de ETV a los 12 meses del inicio del iCDK4/6 fue mayor en el caso de palbociclib (10,9%, IC del 95%, 5,8-16), seguida de ribociclib (8,3%, IC del 95%, 0-24,7), mientras que para abemaciclib fue la menor de todas (4,8%, IC del 95%, 0-14,1).

Con una mediana de seguimiento de 20 meses, el riesgo de muerte en pacientes con cáncer de mama que desarrollaron trombosis en contexto de tratamiento con iCDK4/6 fue un 68% mayor (HR: 1,68; IC del 95%, 0,93-3,03, con valor $p = 0,085$). El análisis de supervivencia a través del método de Kaplan-Meier estableció que la mediana de SG fue de 7,3 meses (IC del 95%, 1-43,7) en pacientes que presentaron un evento trombótico, mientras que esta cifra ascendía hasta los 35,7 meses (IC del 95%, 29,4-45) en ausencia de trombosis, siendo el valor p de 0,081.

ETV e iCDK4/6: preguntas sin responder

La fisiopatología de la ETV asociada a los iCDK4/6 está pendiente de dilucidar. Los datos obtenidos a partir de los EC pivotales sugerían que abemaciclib resultaba ser un fármaco más pro-trombótico que palbociclib o ribociclib. Una posible justificación a esto era que abemaciclib inhibe CDK4 con 14 veces más potencia que CDK6²⁰, lo cual constituía una diferencia molecular a considerar con respecto a los otros iCDK4/6.

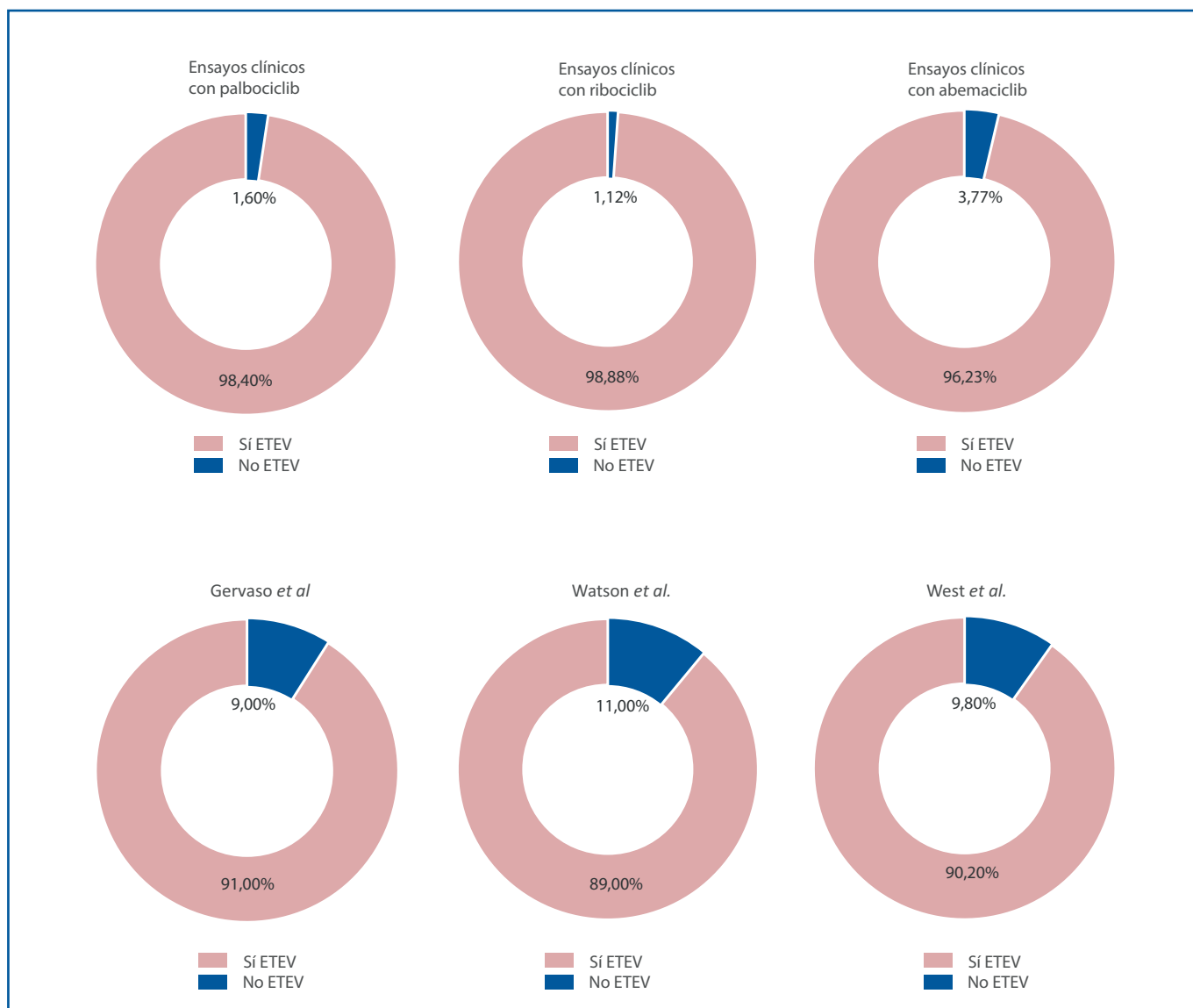
No obstante, la información procedente de pacientes de la práctica clínica habitual (en la que la mayoría del tamaño muestral correspondía a pacientes tratadas con palbociclib)

indican que el riesgo de trombosis resulta mayor del esperado (Figura 6). Además, estos eventos trombóticos pueden llegar a ser tanto venosos como arteriales.

Pero, ¿se puede llegar a considerar la ETV un efecto de clase de los iCDK4/6? Podría ser. No obstante, antes de emitir un dictamen definitivo, se requiere más investigación. Existen muchos factores alrededor de las pacientes con cáncer de mama que podrían incrementar este riesgo trombótico.

Uno de estos factores podría ser la HT concomitante que se emplea con los iCDK4/6. Y cabe preguntarse:

Figura 6. Comparación de los porcentajes de ETV en los EC pivotales¹³⁻²² frente a los estudios llevados a cabo en el contexto de la práctica clínica habitual²⁴⁻²⁶ en pacientes con cáncer de mama metastásico tratado con iCDK4/6.



EC: ensayo clínico; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; iCDK4/6: inhibidores de cinasa dependiente de ciclinas 4 y 6.

¿es segura la combinación con tamoxifeno? En el momento actual hay estudios en marcha que permitirán obtener más datos al respecto:

- PATHWAY-NCT03423199: fase III de palbociclib + tamoxifeno frente a tamoxifeno en cáncer de mama HS, HER2 negativo, estadio IV, en población asiática.
- BTCRC-BRE15-016-NCT02668666: fase II de palbociclib + tamoxifeno en cáncer de mama HS, HER2 negativo, estadio IV.
- PREDIX LumB-NCT02603679: fase II de iCDK4/6 en contexto de neoadyuvancia, siendo uno de los brazos del estudio con palbociclib + tamoxifeno.
- NCT02384239: fase II de palbociclib + tamoxifeno o fulvestrant en pacientes que han progresado a tratamiento con inhibidores de la enzima fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K).
- Next MONARCH 1-NCT02747004: fase II de abemaciclib + tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama, HS, HER2 negativo, estadio IV, que han recibido previamente HT.

Otros factores que también podrían entrar en juego en este campo ya han sido ampliamente estudiados en el ámbito de la ETV asociada a cáncer: la edad avanzada, los antecedentes de trombosis, la presencia de factores genómicos del paciente, el IMC, las líneas de tratamiento previamente recibidas, la enfermedad metastásica, etc.

Con todos estos elementos sobre el tablero, la siguiente pregunta que surge sería: ¿las pacientes en tratamiento con iCDK4/6 requieren trombopprofilaxis? Actualmente, no hay suficiente evidencia como para recomendarla. A medida que el uso de iCDK4/6 continúe incrementándose, se dispondrá de más datos que quizás permitan la construcción de escalas, algoritmos o nomogramas que orienten al oncólogo médico en la toma de estas decisiones.

Mientras no se disponga de esta información, la formación de las pacientes en la detección de síntomas y signos que sugieran trombosis resultará una herramienta clave y fundamental para lograr la detección precoz de la ETV y así reducir tanto la morbilidad como la mortalidad que lleva asociada en el paciente oncológico²⁷⁻²⁹.

Puntos clave

- El riesgo real de ETV secundaria al tratamiento con iCDK4/6 y los mecanismos que la provocan no están totalmente definidos, pero los datos aportados por estudios de la práctica clínica habitual indican que este riesgo parece ser superior al reportado en los EC pivotaes.
- A pesar de que los datos de los EC pivotaes sugieren que abemaciclib tiene un mayor riesgo trombótico que palbociclib y ribociclib, los datos de la práctica clínica habitual indican que no hay que menospreciar la posibilidad de trombosis (venosa o arterial) con estos dos fármacos.
- No se dispone de suficiente evidencia científica como para recomendar tromboprofilaxis en pacientes que vayan a recibir terapia con iCDK4/6. La formación de las pacientes en la detección de síntomas y signos que sugieran trombosis resultará fundamental.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. [Internet]. SEOM; 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
2. Carmona-Bayonas A, Gómez D, Martínez de Castro E, Pérez Segura P, Muñoz Langa J, Jiménez-Fonseca P, et al. A snapshot of cancer-associated thromboembolic disease in 2018-2019: First data from the TESEO prospective registry. *Eur J Intern Med.* 2020;78:41-9.
3. Dunbar A, Bolton KL, Devlin SM, Sánchez-Vega F, Gao J, Mones JV, et al. Genomic Profiling Identifies Somatic Mutations Predicting Thromboembolic Risk in Patients with Solid Tumors. *Blood.* 2021;137(15):2103-13.
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048.
5. Szostakowska M, Trebińska-Stryjewska A, Grzybowska EA, Fabiszewicz A. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: molecular mechanisms and future goals. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(3):489-97.
6. Murphy CG, Dickler MN. The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *Oncologist.* 2015;20(5):483-90.
7. 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(1):17.
8. Knudsen ES, Witkiewicz AK. The Strange Case of CDK4/6 Inhibitors: Mechanisms, Resistance, and Combination Strategies. *Trends Cancer.* 2017;3(1):39-55.
9. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD, Koff A. CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought. *Cancer Cell.* 2018;34(1):9-20.
10. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017;17(7):637-49.
11. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):212-22.
12. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martín M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-98.
13. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, 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(1):25-35.
14. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-36.
15. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.
16. 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. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48.
17. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-72.
18. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-15.
19. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-16.
20. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84.
21. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-46.
22. Johnston S, Martín M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:5.
23. Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(2):479-87.
24. Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):162-8.
25. Watson GA, Deac O, Aslam R, O'Dwyer R, Tierney A, Sukor S, et al. Real-World Experience of Palbociclib-Induced Adverse Events and Compliance With Complete Blood Count Monitoring in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(1):e186-94.

26. West MT, Smith CE, Kaempf A, Kohs TCL, Amirsoltani R, Ribkoff J, *et al.* CDK 4/6 inhibitors are associated with a high incidence of thrombotic events in women with breast cancer in real-world practice. *Eur J Haematol.* 2021;106(5):634-42.
27. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):458-64.
28. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1846-50.
29. Kuderer NM, Francis CW, Culakova E, Khorana AA, Ortel T, Falanga A, *et al.* Venous thromboembolism and all-cause mortality in cancer patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26(Suppl 15). [Abstract 9521].