

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA LUMINAL METASTÁSICO Y VALOR DE LA DATA DEL MUNDO REAL

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO

ONCOLOGÍA MÉDICA, ESTADO CARABOBO, VENEZUELA

RESUMEN

El avance en la terapia del cáncer de mama receptor hormonal positivo y HER2 negativo ha mejorado la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en algunos casos. Los trabajos aleatorizados cumpliendo los criterios clínicos y epidemiológicos han proporcionado la data para la aprobación de fármacos antineoplásicos por las instituciones indicadas. Subgrupos de pacientes no son incluidos en esta selección por no cumplir los requisitos. La data del mundo real es capaz de seleccionar pacientes dentro de un rango de edad más amplio, de sexo masculino, escala de desempeño menos restringida y ofrece la oportunidad de evaluar efectos adversos tardíos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, ensayos clínicos aleatorios, supervivencia, receptor tirosina quinasa.

SUMMARY

The recent progress in the hormone receptor positive and the HER2-negative breast cancer therapy has improved the progression free survival and the overall survival in some of the cases. The randomized studies meeting clinical and the epidemiological criteria have provided data for the approval of the antineoplastic drugs by the indicated institutions. Some subgroups of the patients are not included in this selection because they do not meet the requirements. The real world data is able to select the patients within a wider age range, male, less restricted the performance scale and offers the opportunity to assess the late adverse effects.

KEY WORDS: Cancer, breast, randomized clinical trials, survival, receptor tyrosine kinase.

Recibido: 12/01/2023 Revisado: 10/02/2023

Aceptado para publicación: 14/03/2023

Correspondencia: Dra. Ana C Contreras Castillo. Tel:
04166413212 E-mail: anacontreras6@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens*

La evidencia procedente de la data de trabajos aleatorizados (DTA) representa la fiabilidad y el rigor científico. Es el fundamento indispensable para la aprobación de tratamientos y conductas por los organismos calificados.

Los resultados obtenidos a partir de data del mundo real (DMR) complementan la información y pueden ser conseguidos en historias electrónicas del sector público y privado, principalmente.

¿POR QUÉ SURGIÓ LA NECESIDAD DE ESTUDIOS CON DMR?

Una de las razones determinantes fue la existencia de subgrupos de pacientes quiénes no se beneficiaban de ensayos clínicos aleatorizados por no cumplir los requisitos. Los estrictos criterios de inclusión y exclusión han limitado la selección de personas cuyas características clínicas y epidemiológicas no entran dentro del rango establecido por los investigadores; la edad y el estado general son algunos ejemplos.

En el mundo real, se trata de incrementar la probabilidad de conseguir éxito terapéutico con mínima toxicidad sin priorizar los criterios de elegibilidad. Las pautas de ensayos clínicos aleatorizados no están disponibles para determinadas condiciones y subgrupos. Un estudio canadiense mostró que el 40 % de pacientes en la provincia de Alberta no eran elegibles para ensayos clínicos aleatorios. DMR ampliaría la base de la evidencia y es considerada por los reguladores un elemento importante para complementar las pruebas en las aprobaciones de medicamentos⁽¹⁾.

Las diferencias entre DTA y DMR se refieren primordialmente al criterio de aleatorización y a rigurosas reglas de selección de los ensayos clínicos.

Por supuesto, cuando se va a evaluar un medicamento por las instituciones calificadas, como la FDA, la data proporcionada por DTA

es considerada la más rigurosa desde el punto de vista científico.

Por otra parte, según publicó Wilk y col., los estudios basados en DMR consumen menos tiempo y son más económicos que los DTA, el tiempo para el reclutamiento de pacientes no tiene límites, podemos considerar preguntas que no se pueden abordar en los ensayos clínicos aleatorios, los colectivos pequeños y de alto riesgo pudieran estar bajo observación segura⁽²⁾.

Las desventajas serían la necesidad de grandes grupos para validar resultados, requiere mucho tiempo verificar la calidad de los datos y deben incorporarse expertos calificados para el análisis de la información. La data de evidencia del mundo real tiene alto potencial de sesgo⁽²⁾.

Existen otras limitaciones en la DMR además de la no aleatorización en la asignación de tratamientos: falta de uniformidad en el seguimiento y en la evaluación de progresión de la enfermedad, ausencia de datos o datos erróneos, información incompleta en cuanto a condiciones y comorbilidades. Aunque el perfil de eficacia y seguridad mostrado por las publicaciones sobre palbociclib con DMR ha sido consistente en eficacia y seguridad con los resultados de ensayos clínicos, hubo limitaciones por el tamaño de la muestra, ausencia de grupo control y seguimientos cortos⁽³⁻⁶⁾.

La DMR pudiera ampliar la base de pacientes incluyendo personas que siguiendo los estrictos criterios de selección de DTA, no tendrían acceso al estudio. Además, proporcionaría información complementaria sobre la seguridad del medicamento.

Otra ventaja adicional sería conocer la realidad en la práctica clínica diaria.

Un ejemplo del aporte de la data aleatorizada a la data del mundo real lo podemos ver en el estudio *PRAEGNANT*⁽⁷⁾, plataforma creada para contestar varias interrogantes, entre otras:

¿LAS NORMAS DE LOS ENSAYOS ALEATORIZADOS PUDIERAN TRASLADARSE A LAS CIRCUNSTANCIAS TERAPÉUTICAS DEL MUNDO REAL? ¿LOS DMR PUEDEN INGRESAR A UN ENSAYO CLÍNICO A TRAVÉS DE ESTA PLATAFORMA?

El estudio *PRAEGNANT* incluye registro sistemático, resultados y efectos adversos de cada esquema seleccionado⁽⁷⁾. El objetivo sería definir características moleculares y en base a ello determinar quiénes pudieran ingresar a ensayos y autorizar tratamientos dirigidos a blancos específicos. 3 948 pacientes entre 18 a 99 años de centros oncológicos públicos y privados fueron incluidos en el registro: bajo terapia neoadyuvante, adyuvante o tratamiento de cáncer metastásico. Cáncer de mama triple negativo representó el 14 %, HER2 positivo 26 % y Luminal A 48 %.

Se documentaron los efectos secundarios y la calidad de vida de cada paciente^(6,7).

Un dato interesante de la plataforma *PRAEGNANT* fue la proporción de pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo, HER2 negativo quiénes recibieron como primera opción quimioterapia (42,7 %), siendo la primera recomendación en este caso la terapia endocrina. El tratamiento dominante en las tres primeras líneas fue la quimioterapia⁽⁷⁾.

Diversos marcadores se investigaron en *PRAEGNANT*: mutaciones en genes *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, *RAD51D*, y *BARD1*. Una evaluación retrospectiva mostró que pacientes con metástasis viscerales y cerebrales presentaron mayor incidencia de estas alteraciones genéticas comparados con aquellos que tenían enfermedad ósea. Mutaciones de *PALB2* se asocian a un incremento en la incidencia de metástasis cerebrales⁽⁸⁾.

Con DMR es posible determinar cuáles pacientes van a ensayos clínicos creando puentes entre DTA

y DMR como la relación entre BRCA germinal mutado de la plataforma *PRAEGNANT* y la inclusión de los portadores en el ensayo clínico *EMBRACA*: talazoparib en cáncer de mama avanzado y mutación germinal⁽⁹⁾.

¿HEMOS LOGRADO RESULTADOS CON DMR EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO RH POSITIVO Y HER2 NEGATIVO?

Evidencia de la utilidad de data del mundo real la encontramos en el estudio de supervivencia global (SG) con palbociclib y un inhibidor de aromatasas (IA) para cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo.

Una de las razones para plantearse esta investigación fue la escasa información sobre estudios comparativos entre inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 4/6 más IA vs., terapia endocrina sola con DMR.

Se ha evaluado la SG de 2 888 pacientes con cáncer metastásico de mama RH positivo y HER2 negativo tratados con palbociclib y un IA vs. IA solo. La data proviene del mundo real en *The Flatiron Health Analytic Database*, ejemplo de plataforma de datos del mundo real en EE.UU: 2,5 millones de pacientes con registros electrónicos evaluados desde 2015 a 2019.

Los investigadores se preguntaron:

¿CUÁL FUE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) CON DMR EN CÁNCER DE MAMA RH POSITIVO HER2 NEGATIVO TRATADAS EN PRIMERA LÍNEA CON PALBOCICLIB Y LETROZOL VS. LETROZOL SOLO?

La respuesta fue una mejoría en la SLP_{pmr} (SLP mundo real) en el grupo que recibió palbociclib y letrozol comparado a letrozol solo; incluídas pacientes con metástasis viscerales. La SG fue significativamente superior en el grupo

de palbociclib con IA sobre el grupo con IA solo. Estos datos del mundo real respaldan la indicación de primera línea (palbociclib más IA) en pacientes RH positivo, HER2 negativo y enfermedad metastásica ⁽¹⁰⁾.

¿EXISTE UNA PLATAFORMA EN LATINOAMÉRICA PARA INCLUIR LA DATA DE PACIENTES CON CÁNCER SEGÚN INFORMACIÓN DEL MUNDO REAL?

Una experiencia Latinoamericana fue la creación de la plataforma PrecisaXperta: programa informático para cargar datos y analizarlos con el fin de proporcionar una visión de la población con cáncer de mama, y, diseñar estudios a futuro. Por supuesto, el sistema estará sometido a continuas mejoras y los participantes accederán a los datos del mundo real para continuar la investigación y publicar trabajos. Datos del paciente, antecedentes, nivel educativo, diagnóstico, estadificación, marcadores moleculares, calidad de vida, tipos de tratamientos, evolución y respuesta, imagenología, complicaciones y eventos adversos son algunos de los campos incluidos. 6 892 tumores sólidos, 1 892 con cáncer de mama: edad promedio 55,3 años. RH positivo en 90 % de los casos. Hormonoterapia en 61,5 % y terapia anti-HER2 en 30,85 % ⁽¹¹⁾.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE LA EVIDENCIA DEL MUNDO REAL?

En el caso de pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo el tratamiento indicado según recomendaciones de ASCO ⁽¹²⁾, ESMO evidencia I, A ⁽¹³⁾ y, NCCN categoría 1 ⁽¹⁴⁾ es la combinación de inhibidores de quinasa dependientes de ciclina 4/6 con un IA. De acuerdo con información proporcionada por estudios clínicos (aleatorizados y prospectivos) y

data del mundo real, SLP y la SG han mejorado significativamente con palbociclib y ribociclib combinados con IA en primera línea de cáncer metastásico de mama RH positivo y HER2 negativo ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Una revisión de los registros de (DMR) con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo reveló que la proporción de los que reciben la combinación de inhibidores de quinasa dependiente de ciclina 4/6 en primera línea, supera el 55 %. En cuanto a quimioterapia, entre el 25 % y 45 % la recibieron en primera línea a pesar de la recomendación de las guías internacionales de iniciar con hormonoterapia si las condiciones de salud lo permitían y no había crisis visceral.

Esta información representa una ventaja adicional de la DMR: evaluar el impacto de las sugerencias de guías internacionales en la práctica clínica. En el mundo real se inician cambios terapéuticos en pacientes con cáncer metastásico de mama RH positivo y HER2 negativo reflejando las nuevas opciones para este grupo ⁽¹⁸⁾.

¿EXISTE EXPERIENCIA CON DMR QUE EVALÚE RESULTADOS CON PALBOCICIB, RIBOCICLIB Y ABEMACICLIB?

Considerando que pacientes con comorbilidades, edad avanzada y otras líneas de terapia estaban excluidos de la DTA, se estudió la data de pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH positivo y HER2 negativo en cuatro centros universitarios alemanes certificados. 448 pacientes tratados con inhibidores de quinasa dependientes de ciclina 4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) fueron incluidos entre 2016 y 2020. Se aceptaron pacientes con cualquier línea de terapia. El análisis del tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado RH positivo y HER2 negativo con quinasa dependientes de ciclina

4/6 indica eficacia y seguridad. En comparación con resultados de DTA la SLP fue ligeramente inferior, dentro del rango esperado para la DMR donde se incluyen pacientes con líneas de terapia más altas comparadas con DTA ⁽¹⁹⁾.

¿SE HA ESTUDIADO ABEMACICLIB EN RH POSITIVO, HER2 NEGATIVO Y METÁSTASIS ÓSEAS CON DMR?

210 pacientes se incluyeron en un proyecto con abemaciclib más bifosfonatos con DMR para evaluar la seguridad renal del inhibidor de quinasa dependiente de ciclinas 4/6 como opción para pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo y en especial, con metástasis óseas.

El ensayo demostró que abemaciclib con bifosfonato sería seguro para la función renal en este grupo de pacientes ⁽²⁰⁾.

¿SE HA EVALUADO LA INTENSIDAD DEL TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES QUE NO ESTÉN BIEN REPRESENTADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS?

La evidencia experimental aleatorizada a menudo no representa poblaciones del mundo real y, se desconoce la influencia de la prescripción de tratamientos basados en estudios aleatorios sobre las poblaciones que no están bien representadas en estos ensayos. Este estudio evaluó la intensidad del tratamiento para pacientes tradicionalmente bien representados, subrepresentados y no representados en ensayos clínicos. Se incluyeron 970 pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales que recibieron tratamientos de alta intensidad: doxorubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel o docetaxel, trastuzumab; taxanos con doxorubicina y ciclofosfamida; taxanos con carboplatino y trastuzumab; taxanos con carboplatino, trastuzumab y pertuzumab

y, aquellos tratados con esquemas de baja intensidad: doxorubicina y ciclofosfamida, taxanos y ciclofosfamida, taxanos y trastuzumab. Se clasificaron en no representados (13 %), subrepresentados (45 %) y bien representados (41 %). Los de 70 años y más tenían menor probabilidad de recibir tratamiento de alta intensidad en relación con el grupo etario de 45 a 69. Menores de 45 años frente a 45-69 tuvieron mayor probabilidad de recibir una terapia de alta intensidad. Aún cuando no se conocen pruebas que apoyen lo apropiado de esta data, más del 50 % no estuvieron bien representados en los ensayos clínicos. En el grupo específico de HR positivo y HER2 negativo solo el 45 % estuvo bien representado en ensayos clínicos ⁽²¹⁾.

Si se ampliaran los criterios de elección en los estudios clínicos se pudieran entender mejor los resultados de supervivencia, identificar efectos adversos potenciales y tomar decisiones terapéuticas basadas en evidencia de una muestra más diversa.

¿LA DMR HA FAVORECIDO LA INCLUSIÓN DE PACIENTES MASCULINOS CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO RH POSITIVO Y HER2 NEGATIVO EN ESQUEMAS TERAPÉUTICOS APROBADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS?

La inclusión de 1 139 hombres con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo tratados con hormonoterapia y palbociclib según DMR ha demostrado que la combinación es beneficiosa. La seguridad es consistente con los datos observados en mujeres con enfermedad metastásica RH positivo y HER2 negativo bajo esquema palbociclib y terapia endocrina. Los datos proceden de registros médicos y de farmacia. Todos estos datos publicados en este informe, incluidos DTA, DMR y un perfil riesgo/beneficio bien establecido condujeron a la aprobación en EE.UU de una expansión de

la indicación de palbociclib: se han incluido hombres con cáncer de mama metastásico ⁽²²⁾.

¿PUEDE EL FULVESTRANT MOSTRAR DMR EN EFICACIA Y SEGURIDAD SIMILARES A LOS RESULTADOS DTA EN CÁNCER AVANZADO DE MAMA RH POSITIVO, HER2 NEGATIVO EN RECAÍDA TRAS O DURANTE TERAPIA ANTIESTRÓGENOS?

Un estudio español observacional retrospectivo mostró resultados en 171 posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH positivo y HER2 negativo procedentes de 11 centros de España. Las pacientes habían recaído tras o durante terapia antiestrógenos en adyuvancia. Recibieron Fulvestrant como primera línea, es decir, después de la recurrencia.

Tasa de respuesta global 35,2 % y tasa de beneficio clínico 82,8 %. SG 43,1 meses. La ventaja con esta DMR es consistente con los estudios clínicos aleatorios. En este ensayo del mundo real no se observaron diferencias entre subgrupos con metástasis visceral vs., metástasis no visceral y el Fulvestrant sigue demostrando beneficio clínico en primera línea para pacientes con cáncer avanzado de mama RE positivo y HER2 negativo ⁽²³⁾.

RECEPTOR DE ESTRÓGENO BAJO: DMR

Cáncer de mama receptor de estrógeno positivo es una entidad heterogénea. No conocemos el punto de corte óptimo para que esta característica biológica adquiera relevancia. Con DMR se evaluaron los factores pronósticos y predictivos de los niveles de menor expresión de receptor de estrógeno en los resultados de tratamiento endocrino.

Se estudiaron 4 697 pacientes con receptor de estrógeno positivo. Los RE positivos bajos (1 %

a 9,99 %) conforman el 1,8 % de cáncer de mama con RE positivos. Para el grupo intermedio 10 % a 19,9 % se tomó el 20 % como punto de corte. No se observaron diferencias significativas en el efecto de hormonoterapia en la supervivencia libre de recaída y SG entre los grupos de RE bajo y el grupo intermedio. Pacientes con niveles de expresión de RE bajos se asociaron con tamaño, grado tumoral y carga tumoral axilar mayor en relación con tumores ER positivo alto (≥ 20 % de expresión de ER).

Niveles de expresión de receptor de estrógeno inferiores al 20 % tuvieron resultados clínicos similares a los encontrados en enfermedad triple negativo ⁽²⁴⁾.

MENSAJES

1. La diferencia básica en la data de estudios clínicos aleatorizados y los DMR radica en que en los ensayos experimentales se seleccionan los pacientes bajo criterios muy estrictos y la DMR no es aleatoria.
2. Los estudios de evidencia del mundo real incluirían edad avanzada, una escala de desempeño del paciente más flexible y personas de sexo masculino.
3. Según DMR esquemas basados en palbociclib son efectivos en pacientes masculinos con cáncer de mama metastásico, RH positivo y HER2 negativo.
4. El beneficio del tratamiento con inhibidores de quinasa dependiente de ciclina 4/6 más terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama luminal fue independiente de factores de riesgo y de factores pronóstico, según análisis de estudios aleatorizados y DMR.
5. Inhibidores de CDK4/6 demostraron mejorar la SLP; en estudios aleatorios más maduros se mostró un incremento significativo de la SG consistente con DMR.

REFERENCIAS

1. Azoulay L. Rationale, strengths, and limitations of Real-World Evidence in Oncology: A Canadian Review and Perspective. *Oncologist*. 2022;27(9):e731-e738.
2. Wilk N, Wierzbicka N, Skrzekowska-Baran I, Moćko P, Tomassy J, Kloc K. Study types and reliability of Real World. Evidence compared with experimental evidence used in Polish reimbursement decision-making processes. *Public Health*. 2017;145:51-58.
3. Varella L, Eziokwu AS, Jia X, Kruse M, Moore HCF, Budd GT, et al. Real-world clinical outcomes and toxicity in metastatic breast cancer patients treated with palbociclib and endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(2):429-434.
4. Xi J, Oza A, Thomas S, Ademuyiwa F, Weilbaeher K, Suresh R, et al. Retrospective analysis of treatment patterns and effectiveness of palbociclib and subsequent regimens in metastatic breast cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(2):141-147.
5. Bui TBV, Burgers DM, Agterof MJ, van de Garde EM. Real-world effectiveness of palbociclib versus clinical trial results in patients with advanced/metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13:1178223418823238.
6. Lüftner D, Hartkopf AD, Lux MP, Overkamp F, Tesch H, Titzmann A, et al. Challenges and opportunities for Real-World Evidence in metastatic Luminal breast cancer. *Breast Care*. 2021;16(2):108-114.
7. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors – Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:42-51.
8. Fasching P, Hu C, Hart S, Polley E, Lee K, Gnanolivu R, et al. Cancer predisposition genes in metastatic breast cancer – association with metastatic pattern patient and tumor characteristics [abstract] *Cancer Res*. 2018;78(4 Suppl):PD1-02.
9. Hein A, Gass P, Walter CB, Taran FA, Hartkopf A, Overkamp F, et al. Computerized patient identification for the EMBRACA clinical trial using real-time data from the PRAEGNANT network for metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(1):59-65.
10. Rugo HS, Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Chen C, et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):114.
11. Streich G, Villalba MB, Cid C, Bramuglia GF. Developing a real-world database for oncology: A descriptive analysis of breast cancer in Argentina. *Ecancermedalscience*. 2022;16:1435.
12. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for Hormone Receptor-Positive, human epidermal growth factor receptor 2-Negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3959-3977.
13. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475-1495.
14. National Comprehensive Cancer Network(NCCN), NCCN Guidelines® Version 4.2022. Invasive Breast Cancer. Disponible en: URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
15. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):37.
16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with Ribociclib plus Letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-950.
17. Jacobson A. Ribociclib improves overall survival in HR+/HER2- Metastatic breast cancer across common genomic and clinical subtypes. *Oncologist*. 2022;27(Suppl 1):S11-12.
18. Vieira C, Piperis MN, Sagkriotis A, Cottu P. Systemic treatment for hormone receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer: A review of European real-world evidence studies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;180:103866.
19. Müller C, Kiver V, Solomayer EF, Wagenpfeil G, Neeb C, Blohmer JU, et al. CDK4/6 Inhibitors in advanced HR+/HER2–breast cancer: A multicenter Real-World Data Analysis. *Breast Care*. DOI: 10.1159/000527917.
20. Hao C, Bai X, Zhang J, Meng W, Tong Z. Real-world data for the renal safety of abemaciclib combined

- with bisphosphonate in HR+/HER2- advanced breast cancer. *Thorac Cancer*. 2023;14(1):68-72.
21. Rocque GB, Caston NE, Franks JA, Williams CP, Aswani MS, Azuero A, et al. Clinical trial representativeness and treatment intensity in a real-world sample of women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;190(3):531-540.
 22. Kraus AL, Yu-Kite M, Mardekian J, Cotter MJ, Kim S, Decembrino J, et al. Real-World Data of Palbociclib in combination with endocrine therapy for the treatment of metastatic breast cancer in men. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):302-309.
 23. Blancas I, Olier C, Conde V, Bayo JL, Herrero C, Zarcos-Pedrinaci I, et al. Real-world data of fulvestrant as first-line treatment of postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):4274.
 24. Bari S, Boulware D, Li J, Loftus L, Soyano Müller A, Jameel Z, et al. A Real-World Data retrospective cohort study of low estrogen Receptor-Positive early breast cancer: Natural history and treatment outcomes. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2022;14:199-210.