



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DEL CARCINOMA DUCTAL
INFILTRANTE LUMINAL A EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD METASTASICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: NICOLE GUADALUPE CAMPOVERDE MARTÍNEZ

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRÍGUEZ, ESP

AZOGUES – ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DEL CARCINOMA DUCTAL
INFILTRANTE LUMINAL A EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
METASTASICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: NICOLE GUADALUPE CAMPOVERDE MARTÍNEZ

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRÍGUEZ, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Nicole Guadalupe Campoverde Martínez portadora de la cédula de ciudadanía N° **0350009916**. Declaro ser el autor de la obra: “**Actualización del manejo del carcinoma ductal infiltrante luminal A en pacientes con enfermedad metastásica. Revisión Sistemática**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **04 de junio de 2025**



F:

Nicole Guadalupe Campoverde Martínez

C.I. 0350009916

DR. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Yo, **Christian Eduardo Buenaño Rodríguez** certifico que el presente trabajo, denominado **“Actualización del manejo del carcinoma ductal infiltrante luminal A en pacientes con enfermedad metastásica. Revisión Sistemática ”**, realizado por: **Nicole Guadalupe Campoverde Martínez**, con documento de identificación: **0350009916** previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, supervisado y revisado durante su ejecución bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 04 de Junio del 2025



DR. CHRISTIAN EDUARDO BUENAÑO RODRIGUEZ

C.I. 0103739652

AGRADECIMIENTO

Esta etapa no solo representa un esfuerzo académico, sino también un recorrido personal lleno de aprendizajes, desafíos y momentos valiosos. Por ello, agradezco profundamente a quienes estuvieron presentes en ese camino.

A Dios, fuente de toda inspiración, por su presencia constante en mi vida, por brindarme la sabiduría, la salud y la firmeza necesarias para continuar incluso en los momentos más desafiantes.

A mis padres, Leonardo y Mayra, por su amor incondicional y su apoyo infinito; por cada sacrificio silencioso y por enseñarme, con el ejemplo, el valor del esfuerzo, la responsabilidad y la humildad. Gracias por caminar a mi lado con paciencia, fe y profundo cariño.

A mis hermanas, Heidi y Leonela, por ser mi refugio en los días difíciles, mi alegría en los momentos grises y una fuente constante de fortaleza. Gracias por estar ahí, siempre, incluso cuando las palabras no bastaban para decirlo.

A mi tutor, Dr. Christian Buenaño, por su guía, paciencia y compromiso durante este proceso, su acompañamiento fue fundamental para lograr este objetivo, y valoro profundamente su dedicación y orientación en cada etapa del trabajo. Finalmente, a todas las personas que de una u otra forma, formaron parte de este proceso, gracias, cada gesto, palabra de aliento y presencia sumaron fuerza a este camino, este logro no es solo mío, sino también de quienes creyeron en mí y me acompañaron con constancia y cariño a lo largo del trayecto.

DEDICATORIA

A las voces que alientan cuando el mundo se calla, a los corazones que lo entregan todo, a los médicos del alma, mis padres: Leonardo y Mayra.

A la complicidad hecha carne y memoria, la luz de mis días, mi reflejo, mi risa y mi voz, mis hermanas: Heidi y Leonela.

A la paciencia que abraza, las palabras sabias y las plegarias silentes, mis abuelos: Federico y Blanca.

Actualización del manejo del carcinoma ductal infiltrante luminal A en pacientes con enfermedad metastásica. Revisión Sistemática

Nicole Guadalupe Campoverde Martínez, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

Universidad Católica de Cuenca, nicole.campoverde@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: El carcinoma ductal invasivo luminal A presenta HR a progesterona y estrógeno, con ausencia de HER2, y con el marcador de multiplicación celular Ki67 inferior al 14%, estas particularidades que muestran un buen pronóstico, evolución y respuesta próspera a hormonoterapia (1,2). Objetivo general: investigar el manejo actual en pacientes con enfermedad metastásica. Objetivos específicos: Detallar los fármacos inhibidores de ciclina, analizar la seguridad considerando la tasa de respuesta, supervivencia global y efectos secundarios, comparar la eficacia y el impacto en relación con otras terapias. Pregunta de investigación: ¿Cuál es el manejo de carcinoma ductal infiltrante luminal A, en pacientes con enfermedad metastásica?

Métodos: Se analizaron bases de datos con el fin de compendiar información, siendo Scielo, Scopus y PubMed, considerándose estudios observacionales, de rentabilidad, aleatorizados, descriptivos y metaanálisis de artículos originales sobre pacientes con enfermedad avanzada publicados de manera local e internacional, pertenecientes a un rango inferior a los 5 años, con disponibilidad en español e inglés principalmente, texto completo y acceso abierto.

Resultados: Se analizaron 25 artículos científicos, correspondientes a las bases de datos mencionadas; los mismos fueron referenciados con su título, autor, año, objetivos, el total de la muestra y los resultados de dichos estudios.

Conclusiones: Los inhibidores de ciclina Ribociclib, Palbociclib y Abemaciclib, empleados en el manejo de esta neoplasia son beneficiosos en cuanto a eficacia y tolerabilidad; presentan ventajas al dirigirse de manera específica a los puntos de verificación en el periodo celular interfiriendo en la proliferación de las células cancerosas.

Palabras clave: carcinoma, mama, luminal A, metástasis, inhibidores de ciclina

*Update on the Management of Luminal Infiltrating Ductal Carcinoma A in Patients
with Metastatic Disease: A Systematic Review*

ABSTRACT

Background: Luminal invasive ductal carcinoma A presents HR to progesterone and estrogen, with the absence of HER2 and with the cell multiplication marker Ki67 below 14%. These particularities show a good prognosis, evolution, and prosperous response to hormone therapy (1,2). *General Objective:* To investigate the current management of patients with metastatic disease. *Specific Objectives:* To detail cyclin inhibitor drugs, to analyze safety considering response rate, overall survival, and side effects, and to compare efficacy and impact in relation to other therapies. *Research Question:* What is the management of luminal infiltrating ductal carcinoma A in patients with metastatic disease?

Methods: Databases were analyzed to compile information, being SciELO, Scopus, and PubMed, considering observational, cost-effectiveness, randomized, descriptive, and meta-analysis studies of original articles on patients with advanced disease published locally and internationally, with a range of less than five years and available mainly in Spanish and English, in full text and open access.

Results: Twenty-five scientific articles corresponding to the databases mentioned were analyzed; they were referenced with their title, author, year, objectives, the total sample size, and the results of these studies.

Conclusions: The cyclin inhibitors Ribociclib, Palbociclib, and Abemaciclib, employed in the management of this neoplasm, are beneficial in terms of efficacy and tolerability; they present advantages by specifically targeting checkpoints in the cell period interfering with cancer cell proliferation.

Keywords: carcinoma, breast, luminal A, metastasis, cyclin inhibitors

ÍNDICE

DECLARATORIA Y AUDITORÍA DE RESPONSABILIDAD.....	I
CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS.....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA.....	IV
RESUMEN.....	V
ABSTRACT.....	VI
TABLA DE CONTENIDO	VII
1. Introducción	1
1.1. Planteamiento del problema.....	1
1.2. Justificación.....	2
1.3.Pregunta de investigación.....	2
1.4. Objetivos.....	2
2. Metodología.....	3
2.1. Criterios de inclusión	3
2.2. Criterios de exclusión.....	4
3. Resultados.....	4
4. Discusión	15
5. Conclusiones.....	18
6. Bibliografía.....	20
PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	24

1. INTRODUCCIÓN

La neoplasia con superior morbilidad de mujeres en el mundo es el cáncer de mama, siendo una enfermedad multifactorial, con variedad biológica, formándose en la unidad ducto lobulillar y con la particularidad de diseminarse hacia tejidos cercanos; el cáncer de mama ha sido investigado a través del tiempo, teniendo el primer registro hace 3000 años a.C en Egipto donde se abordaba quirúrgicamente y se consideraba incurable (1,2).

Debido al incremento de casos fue necesario proporcionar una descripción de la enfermedad, el cáncer de mama cuenta con varias clasificaciones, entre ellas destaca la basada en sus características histológicas, específicamente por el subtipo molecular fundamentada en los biomarcadores presentes, existen ciertos tipos que se diferencian por su presentación, agentes de riesgo, incidencia, predicción y el resultado ante la terapia, siendo el más usual de acuerdo al tipo histológico e inmunohistoquímico el carcinoma ductal infiltrante luminal A (3,4).

En el carcinoma ductal infiltrante luminal A los tumores son positivos a ER y PR, con HER2 negativo y un valor inferior al 14% en el índice de proliferación celular Ki67, características que indican un pronóstico favorable, es menos agresivo, siendo también el más común y beneficiándose de hormonoterapia. En la actualidad se han registrado importantes avances en el manejo incluyendo el desarrollo de los inhibidores de CDK, disponiendo de Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib, los mismos que han demostrado mejor eficacia en el tratamiento de cáncer metastásico, evitando las quimioterapias precoces o como coadyuvantes de la misma, mejorando la supervivencia en las pacientes (3,5).

1.1.Planteamiento del problema

La “Organización Mundial de la Salud (OMS)” afirma el registro de aproximadamente 2.5 millones de casos mundialmente en los últimos años, correspondiendo la mayoría a los países subdesarrollados, con un importante índice de mortalidad de más de medio millón de pacientes; además los “años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad” (AVAD) son mayores en el cáncer de seno comparado con la afección a otros tejidos (4,6,7).

En el Ecuador, Globocan 2020 registró 3563 (12.2%) nuevos casos, siendo el tipo de cáncer más común incluyendo todas las variedades, a la vez representa cerca del 25% de casos en mujeres de todas las edad, además se establece como la principal razón de

defunción femenina de tipo oncológica, inscribiéndose en un periodo de 5 años cerca de 3500 muertes por este motivo; el hospital de SOLCA expone que este tipo de neoplasia cuenta con un impacto de 15.23% del total de pacientes, siendo el más común en mujeres mayores a 15 años, por ello la OMS y el “Ministerio de Salud Pública (MSP)” puntúan como el cáncer más asiduo en mujeres ecuatorianas al de mama, afectando anualmente a 30 de cada 100000, las formas de previsión no rinden favorables en gran parte de los casos, por el escaso control y recursos, siendo diagnosticado en etapas avanzadas, por ende es necesario fortalecer las técnicas diagnósticas para implantar un tratamiento temprano y mejorar el pronóstico de las pacientes (2,4,8).

1.2. Justificación

La presente investigación se enfoca en describir el manejo actual del carcinoma ductal infiltrante luminal tipo A en enfermedad metastásica debido a la gran incidencia de esta neoplasia y a su pronóstico favorable, por ello es importante precisar la aplicabilidad de inhibidores de ciclina como opción de menor invasión mejorando la supervivencia de las pacientes y los síntomas además retrasando el uso de la quimioterapia; estando dirigido principalmente a alumnos y profesionales del área médica que tengan acceso a esta investigación y de forma indirecta a las pacientes que sean tratadas por dicha condición.

Esta investigación se integra en el objetivo número 3 correspondiente al apartado Salud y bienestar dentro de los “objetivos de Desarrollo sostenible”; en la línea de investigación universitaria L1. Salud y bienestar por ciclos de vida, sublínea 1. con referencia a promoción de salud y prevención de enfermedades; además se encuentra dentro de las “prioridades locales de investigación” del MSP, bajo el aspecto de neoplasias; basándose en lo anterior, se planteará el manejo de “carcinoma ductal infiltrante (CDI) luminal A”, en pacientes con enfermedad metastásica.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el manejo de CDI luminal A, en pacientes con enfermedad metastásica?

1.4. Objetivos

Objetivo General

Investigar el manejo actual del “carcinoma ductal infiltrante luminal A” en pacientes con enfermedad metastásica.

Objetivos específicos

- Detallar los fármacos inhibidores de ciclina empleados en el manejo actual del carcinoma ductal infiltrante luminal A metastásico.
- Analizar la seguridad de los regímenes de terapia hormonal en el manejo del carcinoma ductal infiltrante luminal A metastásico, considerando factores como la tasa de respuesta, la supervivencia global y las secuelas secundarias.
- Comparar la eficacia y el impacto de los inhibidores de ciclina como terapia hormonal, con el uso de quimioterapia en pacientes con carcinoma ductal infiltrante luminal A metastásico.

2. METODOLOGÍA

Para la presente revisión sistemática se efectuó la búsqueda de documentos y guías publicadas de manera local e internacional en el repositorio digital de la “Universidad Católica de Cuenca”; empleado las palabras de búsqueda: “*carcinoma, mama, ductal, luminal, metástasis, CDK4/6, inhibidores de ciclina, palbociclib, ribociclib, abemaciclib*”, posteriormente se realizó una revisión de estudios observacionales, de rentabilidad, aleatorizado, descriptivo retrospectivo, ensayo clínico fase 3 (cohortes) y metaanálisis de artículos originales, pudiendo consultarse en las fuentes de registros de PubMed, Scopus, Scielo.

2.1. Criterios de inclusión

- a. Año de publicación: después del 2019
- b. Artículos originales y artículos que incluyan estudios de casos, metástasis
- c. Estudios publicados en español e inglés
- d. Acceso abierto, texto completo
- e. Estudios de pacientes diagnosticadas histológicamente de neoplasia de mama invasivo con presencia de HR y sin HER2 positivo.
- f. Estudios de inhibidores de ciclina en carcinoma mamario.
- g. Estudios que establecen la rentabilidad del tratamiento

2.2. Criterios de exclusión

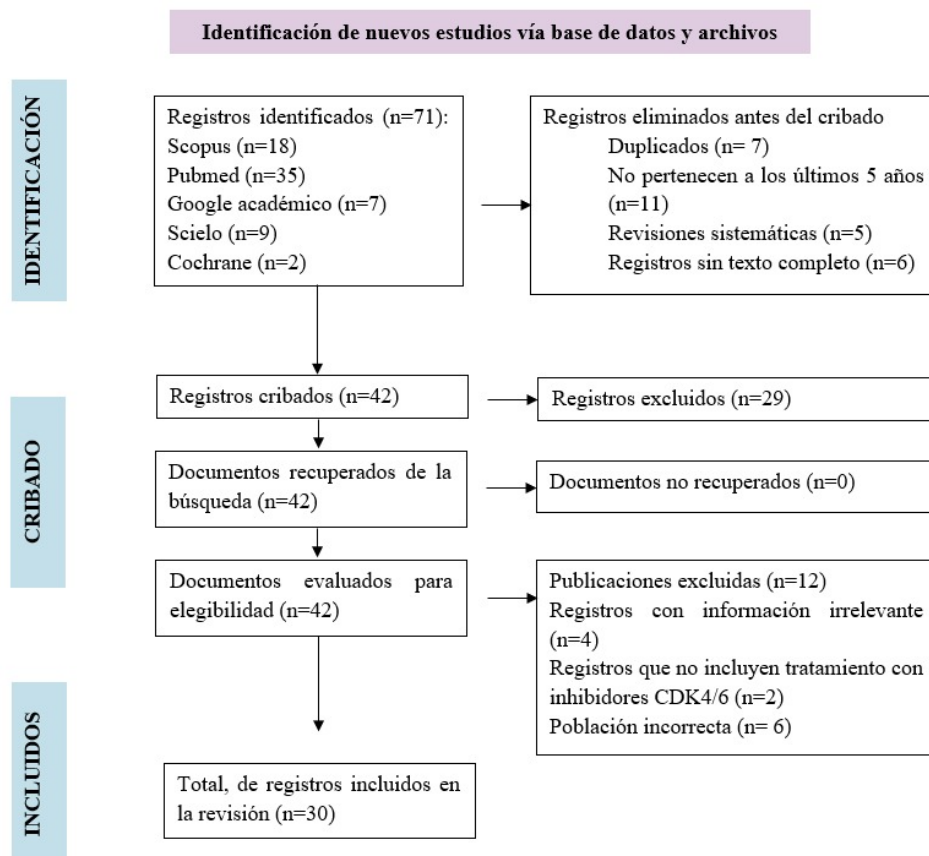
- a. Año de publicación menor al 2019
- b. Revisiones sistemáticas, artículos de revisión
- c. Texto incompleto

- d. Estudios de inhibidores de ciclina en pacientes con tipos de cáncer diferente al de mama.
- e. Estudios sin relevancia científica, ausentes en los repositorios dispuestos.
- f. Estudios de pacientes con enfermedad in situ.

3. RESULTADOS

Luego de una búsqueda general en el depósito de información digital de la “Universidad Católica de Cuenca”, en total, aplicando los criterios de inclusión; se encontraron 71 publicaciones; procedentes de Scopus 18 documentos, 35 de Pubmed, 7 en Google académico, 9 de Scielo y 2 en Cochrane; de estos, aplicando el filtro por más de 5 años de antigüedad fueron excluidos 11; posteriormente se descartaron 11 documentos duplicados, 5 revisiones sistemáticas y 6 que no cuentan con el texto completo; eliminándose antes del cribado 29 publicaciones, de las 42 restantes, en el cribado tras leer el resumen de los mismos, se excluyeron 7 documentos por contener información irrelevante, 3 por no incluir manejo con inhibidores de CDK y 8 por abordar terapia sobre cáncer temprano no metastásico; incluyéndose 25 artículos para la revisión.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



Analizando los resultados de la búsqueda, se evidencia que el 60% de las poblaciones incluidas en la revisión provienen de la base de datos Pubmed, el 10% a Scielo y el 30% de Scopus. Además de los datos antes mencionados, los artículos utilizados en la revisión se distinguen en la tabla 1 de acuerdo con el título, autores, idioma, objetivos y resultados de cada uno de ellos.

Tabla 1. Caracterización de los artículos

N-	Título original	Autor (es)	Año	Objetivos	Muestra	Resultados
1	Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer (MONALEESA-2)	Hortobagyi G, Stemmer S, Sonke G, et al.	2022	Evaluar la supervivencia general con Ribociclib plus Letrozol en el cáncer de mama avanzado	334	Después de una mediana de seguimiento de 6,6 años, se produjeron 181 muertes entre 334 pacientes (54,2%) en el grupo de ribociclib y 219 entre 334 (65,6%) en el grupo de placebo. grupo. Ribociclib más letrozol mostró un beneficio significativo en la supervivencia general como en comparación con placebo más letrozol.
2	Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer (MONALEESA-3)	Slamon D, Neven P, Chia S, et al.	2020	Evaluar la supervivencia general con ribociclib más fulvestrant en cáncer de mama avanzado	726	Este análisis se basó en 275 muertes: 167 entre 484 pacientes (34,5%) que recibieron ribociclib y 108 entre 242 (44,6%) que recibieron placebo. Ribociclib más fulvestrant mostró un beneficio significativo en la supervivencia general sobre placebo más fulvestrant.
3	MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer	Johnston S, Martin M, Di Leo A, Awada A, et al.	2019	Medir la resistencia a las terapias endocrinas y las mejoras en la SSP asociado a la supervivencia general.	493	Aproximadamente el 80% de los pacientes presentaron con enfermedad medible al inicio del estudio y 196 (39,8%) pacientes tenían Cáncer de mama metastásico de novo.
4	MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the	Zhang Q, Sun T, Yin Y, et al.	2020	Evaluar la supervivencia general de la adición de abemaciclib a la ET	306	Abemaciclib mejoró significativamente la SSP frente a placebo (mediana: 11,5 frente a 5,6 meses; índice de riesgo 0,376; IC del 95 %: 0,240 a 0,588; $p < 0,0001$). La ORR fue del 50,0 % en el grupo de abemaciclib y del 10,5 % en el grupo de placebo ($p < 0,0001$, población con enfermedad mensurable).

	multinational randomized phase III study					
5	Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer	Martin M, Garcia J, Manso L, Llombart A, et al.	2020	Evaluar la adición de inhibidores de CDK4 y 6 a la terapia endocrina, como tratamiento de primera línea o después de la progresión después de la terapia endocrina inicial		La adición de inhibidores de CDK4 y 6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib) a la terapia endocrina, como tratamiento de primera línea o después de la progresión después de la terapia endocrina inicial, aumentó significativamente la supervivencia libre de progresión, las tasas de respuesta objetiva y, en algunos ensayos, la supervivencia general, en comparación con terapia endocrina sola en cáncer de mama metastásico HR+ y HER2-.
6	Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2	Hope S. Rugo, Richard S. Finn, Karen Gelmon, et al.	2020	Evaluar la supervivencia ante el uso de palbociclib más letrozol en comparación con letrozol	666	La mediana de la SSP se prolongó significativamente con palbociclib + letrozol versus placebo + letrozol en pacientes con enfermedad mensurable en ambos OR (37,2 meses; IC del 95 %, 28,1 meses a no estimable frente a 27,4 meses; IC del 95 %, 22,2-31,1 meses).

7	Abemaciclib plus fulvestrant in East Asian women with HR+, HER2- advanced breast cancer: Overall survival from MONARCH 2	Toi M, Sheng C, Hyuck Y, et al.	2023	Evaluar la supervivencia general en mujer con cáncer de mama avanzado con el uso de abemaciclib más fulvestrant	669	Los datos obtenidos fueron, 35 (23,8%) y 2 (3,1%) pacientes del grupo de abemaciclib y del grupo de placebo, respectivamente. En particular, 91 pacientes (61,9%) en el grupo de abemaciclib tenían enfermedad visceral en comparación con 32 (49,2%) en el grupo de placebo.
8	Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Diferences	C. Braal, M Jongbloed, M Wilting, et al.	2021	Establecer entre similitudes y diferencias con palbociclib, ribociclib y Abemaciclib		Se pueden utilizar tres inhibidores de CDK4/6 para optimizar la selección del tratamiento para pacientes individuales.
9	Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups	Johnston S, O'Shaughnessy J, Martin M, et al.	2021	Identificar el beneficio del tratamiento en todos los subgrupos, como lo demuestra la tasa de respuesta objetiva cambio de la adición de abemaciclib a IA		Se confirma aún más el seguimiento ampliado en el ensayo MONARCH 3 que la adición de abemaciclib a la IA confirió un beneficio significativo del tratamiento a todos los subgrupos, incluidos aquellos con peores resultados.
10	Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial:	D Slamon, P Neven, S Chia, et al.	2021	Evaluar la supervivencia general del uso Ribociclib más fulvestrant para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo	726	En el entorno de primera línea, la mayoría de los pacientes en el grupo de ribociclib (60%) vivieron más que la mediana de seguimiento; La mOS fue de 51,8 meses en el grupo de placebo (HR, 0,64; IC del 95 %: 0,46-0,88). En el contexto de segunda línea, la mOS fue de 39,7 meses (ribociclib) frente a 33,7 meses (placebo) (HR, 0,78; IC del 95 %: 0,59 a 1,04). No se observaron interacciones farmacológicas aparentes entre ribociclib y fulvestrant ni nuevas señales de seguridad.

	updated overall survival					
11	Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial	Shen Y , Im S, Colleoni M, et al.	2022	Demosrtar ribociclib más terapia endocrina (TE) una supervivencia libre de progresión estadísticamente significativa y en general beneficio de supervivencia.	672	La mediana de SG fue de 58,7 meses con ribociclib frente a 48,0 meses con placebo; el tiempo hasta la primera quimioterapia se retrasó significativamente con ribociclib versus placebo. No se observaron interacciones farmacológicas entre ribociclib y ninguno de los AINE.
12	Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial	Kalinsky K, Accordino M, Chiuzan C, et al.	2023	El inhibidor de la quinasa 4/6 dependiente de ciclina (CDK4/6i) con terapia endocrina (ET) mejora la supervivencia libre de progresión (SSP) y la supervivencia general (SG) en pacientes con receptor hormonal positivo (HR+) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo. (HER2–) cáncer de mama metastásico (CMM).	119	Hubo una mejora estadísticamente significativa de la SSP en los pacientes asignados al azar al cambio de ET más ribociclib (mediana, 5,29 meses; IC del 95 %, 3,02 a 8,12 meses) frente al cambio de ET más placebo (mediana, 2,76 meses; IC del 95 %, 2,66 a 3,25 meses).

13	Cost-effectiveness of ribociclib plus letrozole versus palbociclib plus letrozole or letrozole as monotherapy in first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer: a Brazilian private payer perspective	Buehler A, Castilho G, Stephen S.	2021	Evaluar la rentabilidad de ribociclib más letrozol en comparación con palbociclib más letrozol o letrozol como monoterapia para el tratamiento de primera línea de mujeres posmenopáusicas con CM HR+/HER2- localmente avanzado o metastásico (aBC) de una empresa privada brasileña. perspectiva del sistema de salud.	Se mostró que ribociclib era dominante sobre palbociclib en el tratamiento de primera línea de mujeres con HR+/HER2-aBC, lo que se asociaba con ahorros de costos y aumento de AVAC.	
14	Expanding the Clinical Use of CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer from Metastatic Setting to Adjuvant Setting	Eggersmann T, Degenhardt T, Gluz O, Wuerstlein R, Harbeck N.	2022	Evaluar a los inhibidores de CDK4/6 en el tratamiento de cáncer de mama metastásico con la introducción de EBC en combinación con ET	La FDA de EE. UU. aprobó un inhibidor de CDK4/6, abemaciclib, para pacientes de mayor riesgo. Estudios adicionales que examinen las diferencias hereditarias entre los inhibidores de CDK4/6 disponibles, un seguimiento más prolongado y la selección de pacientes de mayor riesgo basándose en criterios anatómicos y biológicos pueden aclarar su beneficio potencial.	
15	Phase I/II Trial of Exemestane, Ribociclib, and Everolimus in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer after Progression on CDK4/6	Bardia A, Hurvitz S, DeMichele A, Clark A, et al.	2021	Demostrar el beneficio significativo en la supervivencia general en dos ensayos de fase III, en combinación con everolimus y exemestano en pacientes con cáncer de mama avanzado (ABC) HR+,	104	De los 104 pacientes, la CBR entre 95 pacientes con eficacia evaluable en la semana 24 fue del 41,1 % (intervalo de confianza del 95 %, 31,1-51,6), lo que cumplió con el criterio de valoración principal (umbral predeterminado: 10 %).

Inhibitors (TRINITI-1)

HER2– después de la
progresión en un CDK4. /6i.

16	Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast CancerA Randomized Clinical Trial	Llombart A, Pérez J, Bellet M, et al	2021	Evaluar si fulvestrant es superior al letrozol cuando se combina con palbociclib en el escenario de primera línea.	486	De un total de 486 mujeres, la mediana de supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador fue de 27,9 meses (IC del 95 %, 24,2-33,1 meses) en el grupo de fulvestrant-palbociclib frente a 32,8 meses (IC del 95 %, 25,8-35,9 meses) en el grupo de letrozol-palbociclib (cociente de riesgo, 1,13; IC 95%, 0,89-1,45; P = .32).
17	Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2– metastatic breast cancer in US real-world clinical practice	DeMichele A, Cristofanilli A, Brufsky A.	2021	Evaluar la efectividad de palbociclib más letrozol de primera línea versus letrozol.	1430	Después del ajuste de sIPTW, la mediana de seguimiento fue de 24,2 meses (rango intercuartil [IQR], 14,2–34,9) en el grupo de palbociclib y 23,3 meses (RIQ, 12,7–34,3) en aquellos que tomaban letrozol solo.

18	Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2	Gelmon K, Walshe J, Mahtani R, et al.	2021	Evaluar la eficacia y seguridad de palbociclib más letrozol en pacientes con afecciones preexistentes agrupados según la clasificación SOC	666	Al inicio del estudio, 276 (41,4 %) pacientes tenían trastornos gastrointestinales preexistentes, 390 (58,6 %) tenían trastornos musculoesqueléticos, 259 (38,9 %) tenían trastornos metabólicos y 382 (57,4 %) tenían trastornos vasculares/cardíacos. trastornos. Los EA que surgieron durante el tratamiento asociados con palbociclib más letrozol y las modificaciones de dosis debido a los EA fueron similares en todos los subgrupos de afecciones preexistentes.
19	Efectividad y seguridad de palbociclib en mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos: resultados en vida real	Salmerón F, Ríos E, Barreiro E.	2023	Evaluar la efectividad y seguridad de palbociclib como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo en estado postmenopáusico.	60	La mediana de SLP para las pacientes en primera línea en estado postmenopáusicas y segunda línea en estado post-, pre- y perimenopáusicas fue de 21,18 meses (IC95%; NA-NA) y 17,79 meses (IC95%; 7,18-28,39) respectivamente y no se alcanzó la mediana para la SG en ninguno de los dos casos. El efecto adverso más frecuente grado ≥ 3 fue la neutropenia.
20	Estudio observacional de práctica habitual con palbociclib y hormonoterapia para carcinoma de mama avanzado	Sampedro T, Pampín R, Barbazán F, et al.	2021	Analizar la evolución clínica y la toxicidad presentada en las pacientes tratadas en nuestro centro con palbociclib, así como relacionar la evolución con las diferentes variables clínico-patológicas.	73	En primera línea la supervivencia libre de progresión fue de 22 meses, y en segunda o sucesivas líneas de 13 meses. El 95,9% de las pacientes presentaron algún tipo de efecto adverso, principalmente hematológico. No se produjo ningún abandono por toxicidad, aunque los retrasos y los ajustes de dosis fueron frecuentes.

21	Palbociclib in breast cancer neoadjuvant setting	Cabral S, Pádua D, Ribeiro T, Velho M.	2021	Evaluar el uso de inhibidores de CDK4/6 osciado a terapia endocrina en entorno metastásico para pacientes con cáncer de mama	La adición de abemaciclib a la terapia endocrina dio como resultado mejoras absolutas en la supervivencia libre de enfermedad invasiva y libre de recaída a distancia en aproximadamente 3 a 4 por ciento a los dos años
22	Cost-utility analysis of Palbociclib + letrozole and ribociclib + letrozole versus Letrozole monotherapy in the first-line treatment of metastatic breast cancer in Iran using partitioned survival model	Darvishi A, Daroudi, Fazaeli A	2023	Analizar el coste-utilidad de Palbociclib y Ribociclib en comparación con letrozol en monoterapia como tratamiento de primera línea para pacientes con receptores hormonales positivos (HR+)/humanos.	Los resultados del caso base indicaron que, a pesar de su menor efectividad, la monoterapia con letrozol fue la más estrategia rentable, mientras que Palbociclib+Letrozol y Ribociclib+Letrozol no fueron rentables.
23	Quantitative Assessment of Ribociclib Exposure–Response Relationship to Justify Dose Regimen in Patients with Advanced Breast Cancer	J Yan, D Christelle, S Quinlan, et al.	2023	Analizar la exposición-eficacia entre Ribociclib y la reducción de la dosis	El análisis de exposición-seguridad mostró que la neutropenia y la prolongación del intervalo QT están relacionadas con la exposición a ribociclib que puede controlarse eficazmente mediante modificación individualizada de la dosis.

24	<p>PRECYCLE: multicenter, randomized phase IV intergroup trial to evaluate the impact of eHealth-based patient-reported outcome (PRO) assessment on quality of life in patients with hormone receptor positive, HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib and an aromatase inhibitor or palbociclib and fulvestrant</p>	<p>Degenhardt T, Fasching P, Lüftner D, et al.</p>	2023	<p>Demostrar la superioridad del tiempo al deterioro (TTD) de la calidad de vida de los pacientes con Observación de alta densidad basada en eHealth utilizando CANKADO (CANKADO activo) versus estática basada en eHealth observación en sitio (informe CANKADO).</p>	<p>Se logró probar la hipótesis de superioridad del tiempo de deterioro (TTD) en términos de DQoL = “Deterioro de la calidad de vida” (escala FACT-G) en pacientes apoyados por un sistema de gestión de terapia de eSalud (CANKADO activo).</p>
25	<p>CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer, a comparison of toxicity and efficacy across agents in a real-world dataset</p>	<p>Buller W, Pallan L, Chu T.</p>	2023	<p>217 Evaluar la toxicidad junto con la variabilidad en los recuentos sanguíneos completos y la función hepática durante las primeras 12 semanas de tratamiento con inhibidores de CDK4/6</p>	<p>La supervivencia libre de progresión por agente fue palbociclib de 27,9 meses (IC del 95 %: 23 a 32,5), ribociclib de 29 meses (IC del 95 %: 21,5 a 37,0) y abemaciclib de 20, 6 meses (IC del 95 %: 15,0 a 26,0). La supervivencia general fue de palbociclib de 38,0 meses (IC del 95%: 33,5 a 42,5), ribociclib de 33,9 meses (IC del 95%: 26,7 a 41,1) y abemaciclib de 27 ,3 meses (IC del 95%: 22,5 a 32,1).</p>

4. DISCUSIÓN

El desarrollo de cáncer de mama, al contar con HR está vinculado a la actividad a la proteína D1, siendo una ciclina particular de G1/S, que impulsa a las quinasas ciclino-dependientes (CDK) permitiendo su paso al ciclo celular en las mencionadas fases, aunque su principal vía de señalización es el estrógeno, se considera el empleo de otros inhibidores para realizar interferencia entre las vías de señalización como se indica en el ensayo TRINITI-1. Siendo inhibidores de ciclina (CDK) los fármacos Abemaciclib, Ribociclib y Palbociclib, en quienes se prueba su beneficio y uso clínico en el régimen terapéutico para cáncer de mama en etapa progresiva que presenta HER2 negativo y HR positivos (9–11).

En el ensayo MONALEESA-2 se muestra el uso Ribociclib junto a Letrozol, un inhibidor de aromatasas, evidenciando el beneficio de supervivencia general (SG) considerable de 63.9 meses en comparación a un placebo más Letrozol con 51.4 meses, con un riesgo de muerte 24% menor al del placebo, potenciando el rendimiento de supervivencia con el ajuste de uso posterior de los inhibidores de CDK4/6, esta supervivencia de más de 5 años apoya la inmersión de Ribociclib como primera opción médica para personas postmenopáusicas con HR+, HER2-; de esta forma existe una rentabilidad constante de supervivencia general independientemente de la terapia endocrina acompañante, línea de terapia o estado menopáusico (12).

MONALEESA- 3, un ensayo de fase III, analiza la aplicación de Ribociclib más Fulvestrant, un antagonista de los receptores de estrógeno, en relación con el empleo de un placebo más este último fármaco, en mujeres con carcinoma de seno con metástasis HR+, HER2-; obteniendo como resultado en una supervivencia estimada general de 42 meses, una mediana de supervivencia sin progresión (SSP) de 33.6 meses con Ribociclib, en comparación con 19.2 meses obtenidos con el uso de placebo, mostrando de esta forma la prolongación consistente y significativa de la supervivencia con respecto al placebo, pudiendo apoyar como terapia inicial el uso de Ribociclib unido a Fulvestrant en casos de patología avanzada e incluso en casos de cáncer de mama temprano (13).

MONALEESA-7, un ensayo que incluye 672 pacientes, el único que evalúa el uso de Ribociclib o placebo unido a goserelina y un inhibidor de aromatasas no esteroide (AINE) o tamoxifeno en mujeres pre/perimenopáusicas con HR positivo y HER2 negativo de enfermedad metastásica; se dio un seguimiento de 53,5 meses, demostrando una

supervivencia general de 58,7 en comparación con 48,0 meses con el uso de Ribociclib y placebo respectivamente, además se demostró el rendimiento en pacientes menores a 40 años en quienes generalmente el pronóstico suele ser peor, reduciendo el 35% de mortalidad, la SSP fue de 29,7 con Ribociclib y de 10,8 meses con el placebo y en mayores de 40 años de 26,4 frente a 15,6 meses; además disminuye la repercusión en las condiciones de supervivencia, retrasando la quimioterapia, de esta manera se confirmó la rentabilidad del uso continuo de Ribociclib en esta población (14).

En el análisis MAINTAIN se pone a prueba el empleo de Ribociclib más Fulvestrant posterior a la terapia con hormonas exclusivamente, en personas con cáncer mamario en etapa de metástasis, se integraron aproximadamente 120 mujeres, de quienes casi la totalidad previamente usaron Palbociclib y una mínima parte Ribociclib; con una duración de 18,2 meses, comprobándose una mejoría importante en la SLP a los seis y doce meses de 41,2% y 24,6% con Ribociclib y de 23,9% y 7,4% con placebo. Se demostró una reducción del 43% de progresión o muerte con el uso de Ribociclib, con seguridad manejable, eventos adversos principalmente hematológicos como neutropenia, otros no hematológicos y toxicidad leve, mostrando el beneficio del cambio de terapia endócrina y posterior uso de inhibidores de CDK4/6 luego de su progresión (15).

El análisis PALOMA-2, compara el resultado de supervivencia en pacientes tratados con Palbociclib más Letrozol demostrando el rendimiento clínico significativo al prolongar la mediana de supervivencia sin progresión versus placebo más Letrozol, un análisis combinado con PALOMA-1 refleja que se logró una mediana de supervivencia general de 51.8 meses en contraste con 46.8 meses para las pacientes de la agrupación correspondiente al control; siendo así Palbociclib más Letrozol una opción terapéutica eficaz para pacientes con HR+, HER2- (16,17).

Sampedro T, et al. (2021), efectuaron un estudio sobre el uso de Palbociclib más terapia hormonal en carcinoma de mama de tipo metastásico con las características del subtipo luminal A, donde se obtuvo una supervivencia sin progresión de 22 meses con ECOG 0; más del 90% de la muestra sufrieron eventos adversos siendo principalmente hematológicos, sin producirse el abandono del tratamiento en ningún paciente, se demostró que el uso de Palbociclib unido a hormonoterapia en este tipo de pacientes es efectivo, con bajo perfil de toxicidad y por lo tanto manejable, por ello puede ser usado en las diversas fases de la patología metastásica en individuos con características heterogéneas (18–20).

El ensayo MONARCH 2 es un estudio global aleatorizado que incluye a 669 mujeres con HR positivo y HER2 negativo, mismas que recibieron Fulvestrant con Abemaciclib o placebo con un tiempo medio de seguimiento de 49,4 meses, dando como resultado la SLP de 21,2 meses con el uso de Abemaciclib, en tanto que con el placebo se obtuvieron 11,6 meses; además, el tiempo hasta recibir quimioterapia se incrementó considerablemente en con la adición de Abemaciclib; también, muchos de los pacientes pudieron recibir terapia luego de la suspensión administrada, ya sea quimioterapia, terapia endócrina, everolimus, inhibidores de CDK4/6 o bevacizumab; demostrando el beneficio de supervivencia, menor riesgo de muerte y mejoría clínica en este grupo de pacientes (21).

En el estudio MONARCH 3, se evalúa el efecto como tratamiento inicial de un inhibidor de aromatasas (Letrozol / Anastrozol) junto a Abemaciclib en el neoplasia mamaria metastásica, frente al uso de placebo con un inhibidor de aromatasas, siendo el criterio analizado la SLP y la evaluación de la respuesta y seguridad, el grupo de Abemaciclib obtuvo una supervivencia sin progresión significativamente más larga de que la del grupo placebo, de 28,18 frente a 14,76 meses, con un índice de resolución del 61% y de 45,5% con el placebo, también se evidenció la reducción del 76,1% del tamaño del tumor y del 50% obtenido con el placebo; es así que el empleo de Abemaciclib junto con terapia hormonal como primera opción de tratamiento resulta eficaz para HR+, HER2-; además se ha demostrado un nuevo mecanismo del Abemaciclib en la promoción de la inmunidad antitumoral por medio de la presentación de antígenos y la inhibición selectiva de proliferación con células T reguladoras, indicando que puede actuar por diferentes mecanismos para la reducción del tumor (22,23).

El estudio multinacional, aleatorizado MONARCH plus efectuó el seguimiento durante 18 meses de 463 pacientes posmenopáusicas con cáncer de seno en etapa avanzada, HER2 negativo y HR positivo divididos en dos grupos, probando la asociación del uso de Abemaciclib más fulvestrant o un AINE en contraste con el uso de un placebo; obteniendo con Abemaciclib mejoras clínicas importantes, una SSP significativa y la reducción del tumor en ambas cohortes; mostrándose la eficacia consistente también en MONARCH II y III, donde se respalda el empleo de Abemaciclib más terapia endócrina; las consecuencias negativas más comunes fueron neutropenia, diarrea y leucopenia, siendo manejados adecuadamente ninguno provocó el abandono del tratamiento; estos estudios demuestran la seguridad estable del tratamiento en esta población (24,25).

5. CONCLUSIONES

Los fármacos que cohiben la acción de las CDK4/6; Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib intervienen en las vías de señalización celular vinculadas con la evolución del cáncer de mama, estos han sido incluidos en el manejo del “carcinoma ductal infiltrante luminal A” en pacientes con enfermedad avanzada, logando ventajas significativas vinculadas con la mejoría tanto en el tiempo de supervivencia como en las condiciones de vida de los individuos aquejados, pues se ha demostrado su eficacia y uso seguro.

Los estudios llevados a cabo en relación con el uso de Ribociclib han revelado un aumento en la supervivencia sin progresión, independientemente de la terapia concomitante, este medicamento no solo demuestra ser rentable, sino que también minimiza el efecto sobre la posición de vida de la persona, pospone la necesidad de someterse a tratamientos de quimioterapia. Destaca además su eficacia en pacientes menores de 40 años que padecen cáncer metastásico. Asimismo, se ha observado una disminución en la progresión hacia la muerte, posicionándolo viable para pacientes en los que la patología se considere avanzada como un tratamiento inicial.

El uso de Palbociclib ha evidenciado generar mejoras clínicas significativas al tratar carcinoma avanzado mamario, de igual forma, prolonga la supervivencia. Se potencia su eficacia al unirse con la hormonoterapia, presentando, además, una baja toxicidad y efectos adversos manejables; en consecuencia, se establece como una opción terapéutica eficaz para casos de cáncer de mama con las características mencionadas.

La evidencia respaldando el uso de Abemaciclib revela un aumento en la SLP, mejoras clínicas notables y una acción efectiva en la reducción del tamaño tumoral gracias a sus diversos mecanismos antitumorales. Este fármaco también extiende el periodo antes de recurrir a la quimioterapia, evidenciando así la seguridad y eficacia del tratamiento, especialmente para pacientes con CDI luminal A en estadio metastásico.

El empleo de los inhibidores de ciclina en el manejo del cáncer luminal A en etapa metastásica ha demostrado una tasa de respuesta positiva ya sea solos o acompañados de hormonoterapia, pues; se ha demostrado que el uso de Ribociclib, Palbociclib y Abemaciclib incrementa la SLP, reduciendo la impresión en la calidad de vida de los pacientes, los estudios analizados evidencian que su uso representa una opción terapéutica segura y bien tolerada, con toxicidad manejable que incrementa la supervivencia global.

Los efectos adversos que se presentan suelen ser hematológicos principalmente como la neutropenia, también se dan ciertas manifestaciones gastrointestinales y generales como astenia que son resueltos sin complicaciones y sin provocar el abandono del tratamiento; siendo importante para determinar el perfil de seguridad de su utilización; de esta forma, se apoya el uso de inhibidores de ciclina, confirmándose la rentabilidad de su uso en esta población.

Los resultados sobre los inhibidores de ciclina en el manejo de esta neoplasia son beneficiosos en cuanto a eficacia y tolerabilidad; presentan ventajas al dirigirse de manera específica a los centro de verificación durante las fases celulares, interfiriendo en la proliferación de las células cancerosas; en comparación con otras opciones terapéuticas como la tradicional quimioterapia resulta menor invasiva reduciendo la sintomatología sistémica e incluso puede retrasar el tiempo para iniciarla; es importante reconocer que la selección de la terapia depende de los factores individuales del paciente requiriendo un manejo personalizado y multidisciplinario.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. López E, Salamanca F. Cáncer de mama. Rev Médica Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(1):1-3. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457769373001>
2. Real J, Quinto R, Tanca J, Puga GR, Jaramillo L. Incidencia de cáncer en el hospital de la SOLCA Guayaquil. Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]. 2019 [citado 25 de junio de 2023];35(2). Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252019000200005
3. Madrigal A, Mora B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. Med Leg Costa Rica Ed Virtual [Internet]. 2018 [citado 24 de junio de 2023];35(1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-44.pdf>
4. Jaigua J, Romo J, Murillo M, García J. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas: Estudio analítico de corte transversal. Oncol Ecuad. 2020;30(2):13-26. Disponible en: <https://roe.solca.med.ec/index.php/johs/article/view/483/445>
5. Fernández Á, Reigosa A. Subtipos del carcinoma luminal de mama según el consenso de Saint Gallen en un grupo de pacientes venezolanas. Biomédica. 2021;41(3):5496-540.
6. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. [citado 25 de junio de 2023]. Cáncer de mama. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
7. Palomino BE, Brizuela N. Incidencia de cáncer de mama según tipo histológico e inmunohistoquímico en el Hospital Augusto Hernández Mendoza - Ica. Periodo 2013-2017. Rev Médica Panacea. 2022;11(1):5-10. Disponible en: <https://revistas.unica.edu.pe/index.php/panacea/article/view/459>
8. Ministerio de Salud Pública. Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama [Internet]. [citado 25 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>

9. Hikmat A, Baha S. Expanding the Clinical Use of CDK4/6 Inhibitors in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer from Metastatic Setting to Adjuvant Setting. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16: 727–735. Disponible en: <https://www.dovepress.com/article/download/73738>
10. Bardia A, Hurvitz SA, DeMichele A, Clark AS, Zelnak A, Yardley DA, et al. Phase I/II Trial of Exemestane, Ribociclib, and Everolimus in Women with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer after Progression on CDK4/6 Inhibitors (TRINITI-1). *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2021;27(15):4177-85. Disponible en: <https://surl.li/rufcox>
11. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs.* 2021;81(3):317-31. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40265-020-01461-2.pdf>
12. 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):942-50. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2114663>
13. Slamon Dennis, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-24. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1911149>
14. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2022;28(5):851-9. Disponible en: [10.1158/1078-0432.CCR-21-3032](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032)
15. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor–

- Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(24):4004-13. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.02392>
16. Rugo HS, Finn RS, Gelmon K, Joy AA, Harbeck N, Castrellon A, et al. Progression-free Survival Outcome Is Independent of Objective Response in Patients With Estrogen Receptor-positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Advanced Breast Cancer Treated With Palbociclib Plus Letrozole Compared With Letrozole: Analysis From PALOMA-2. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(2):e173-80. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820919306688>
17. Gelmon K, Walshe JM, Mahtani R, Joy AA, Karuturi M, Neven P, et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast Edinb Scotl*. octubre de 2021;59:321-6. Disponible en: [10.1016/j.breast.2021.07.017](https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.017)
18. Sampedro T, Pampín R, Barbazán FJ, Reguero V, Galeazzi V, Pelaez-Fernández I, et al. Estudio observacional de práctica habitual con palbociclib y hormonoterapia para carcinoma de mama avanzado. *Farm Hosp*. 2021;45(6):329-34. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432021000600006
19. Salmerón Navas FJ, Ríos Sánchez E, Barreiro Fernández EM, Salmerón Navas FJ, Ríos Sánchez E, Barreiro Fernández EM. Efectividad y seguridad de palbociclib en mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos: resultados en vida real. *Rev OFIL*. marzo de 2023;33(1):15-20. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ofil/v33n1/1699-714X-ofil-33-1-15.pdf>
20. Duarte SAC, Azevedo DSP de, Sarmiento TTRM, Sousa MVV. Palbociclib in breast cancer neoadjuvant setting. *Autopsy Case Rep*. 2021;11. Disponible en: <https://www.autopsyandcasereports.org/article/10.4322/acr.2021.309/pdf/autopsy-11-e2021309.pdf>

21. Toi M, Huang CS, Im YH, Sohn J, Zhang W, Sakaguchi S, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in East Asian women with HR+, HER2– advanced breast cancer: Overall survival from MONARCH 2. *Cancer Sci.* 2022;114(1):221-6. Disponible en: [10.1111/cas.15600](https://doi.org/10.1111/cas.15600)
22. Johnston S, Martin M, Di Leo A. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Found* [Internet]. 2019 [citado 17 de octubre de 2023];5(5). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41523-018-0097-z.pdf>
23. Johnston S, O’Shaughnessy J, Martin M, Huober J, Toi M, Sohn J, et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPJ Breast Cancer.* 22 de junio de 2021;7(1):80. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41523-021-00289-7.pdf>
24. Yuan Q, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920963925. Disponible en: [10.1177/1758835920963925](https://doi.org/10.1177/1758835920963925)
25. Martin M, Garcia J, Manso L, Llombart A, Cassinello A, Atienza M, et al. Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer. *Future Oncol Lond Engl.* 2020;16(33):2763-78. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fon-2020-0604>

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Nicole Guadalupe Campoverde Martínez portadora de la cédula de ciudadanía N° **0350009916**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Actualización del manejo del carcinoma ductal infiltrante luminal A en pacientes con enfermedad metastasica. Revisión Sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **04 de junio de 2025**



F:

Nicole Guadalupe Campoverde Martínez

C.I. 0350009916