

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.
Residencia de Oncología Médica.

“EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS 4/6 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS - RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO NEGATIVO, QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA, TUMORES MAMARIOS, DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR HERIBERTO PIETER, PERÍODO ENERO 2017- JUNIO 2021”



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

ONCOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Cindy Johanna Jiménez Gómez .

Asesores:

Dra. Angela Grano de Oro (Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez. (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2023

**“EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE
CICLINAS 4/6 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO
RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS - RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO NEGATIVO, QUE ASISTEN A LA
CONSULTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA, TUMORES MAMARIOS, DEL
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR HERIBERTO PIETER, PERÍODO ENERO
2017- JUNIO 2021”**

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO.	
DEDICATORIA .	
RESUMEN.	
ABSTRACT.	
I. Introducción.	11
I.1. Antecedentes.	12
I.2. Justificación.	15
II. Planteamiento del problema.	17
III. Objetivos.	
III.1. General.	19
III.2. Específicos.	19
IV. Marco teórico.	
IV.1. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK4/6).	20
IV.1.1. Mecanismo de acción de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK4/6).	21
IV.1.2. Desarrollo preclínico de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDK4/6) en el tratamiento de cáncer de mama.	22
IV.1.3. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (iCDK4/6) aprobados por Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos (FDA)	22
IV.1.4. Biomarcadores de respuesta.	23
IV.1.5. Biomarcadores de resistencia.	23

IV.1.6 Palbociclib.	24
IV.1.6.1 PALOMA 2.	25
IV.1.6.2 PALOMA 3.	26
IV. 1.7 Ribociclib.	28
IV.1.7.1. MONALEESA 2.	29
IV.1.7.2. MONALEESA 3.	30
IV. 1.7.3 MONALEESA 7.	31
IV.1.8. Abemaciclib.	35
IV.1.8.1 MONARCH 2.	36
IV.1.8.2 MONARCH 3.	38
IV.1.8.3 MONARCH 1.	40
IV.1.9. Comparación con estudios de vida real.	42
IV.1.10. Elección de terapia frente a crisis visceral.	46
IV.1.11. Generalidades de cáncer de mama.	47
IV.1.12. Factores de Riesgo.	47
IV.1.12.1. Raza.	48
IV.1.12.2. Obesidad y régimen alimenticio.	48
IV.1.12.3. Nivel de estrógenos.	49
IV.1.12.4. Factores reproductivos.	50
IV.1.12.4.1 Menarquia temprana o menopausia posterior.	50
IV.1.12.4.2. Nuliparidad y multiparidad.	50
IV.1.12.4.3. Aumento de la edad en el primer embarazo.	51

V. Hipótesis.	53
VI. Operacionalización de las variables.	54
VII. Material y métodos.	
VII.1. Tipo de estudio.	56
VII.2. Área de estudio.	56
VII.3. Universo.	57
VII.4. Muestra.	57
VII.5. Criterio.	57
VII.5.1. De inclusión.	58
VII.5.2. De exclusión.	58
VII. 6. Instrumento de recolección de datos.	58
VII. 7. Procedimiento.	59
VII.8. Tabulación.	59
VII.9. Análisis.	59
VII.10. Aspectos éticas.	59
VIII. Resultados.	61
IX. Discusión.	83
X. Conclusiones.	87
XI. Recomendaciones.	88
XII. Referencias.	89
XIII. Anexos.	
XIII.1. Cronograma.	103
XIII.2. Instrumento de recolección de datos.	104

XIII.3. Consentimiento informado.	107
XIII.4. Costos y recursos.	108
XIII.5. Evaluación.	109

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIAS

RESUMEN

EFICACIA DE LOS INHIBIDORES DE QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS 4/6 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS (RH+), RECEPTOR 2 DE FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO NEGATIVO (HER2-) QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA, TUMORES MAMARIOS, DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER, PERÍODO ENERO 2017- JUNIO 2021. Jiménez Gómez,Cindy;Grano de Oro A;Rodríguez, Claridania
OBJETIVO:Establecer la eficacia de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores

hormonales positivos (RH+), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2 -). MÉTODOS Y TÉCNICAS: Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo, transversal de fuente de datos retrospectiva, en una población de 39 pacientes con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos (RH+), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) en tratamiento oncológico con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6. RESULTADOS: El principal grupo etario con cáncer de mama en estadio clínico IV en uso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, fue el comprendido entre 60-69 años de edad. Previo al inicio de tratamiento un 64.10 % tenían metástasis únicamente a nivel óseo. La mejor respuesta obtenida en primera, segunda y tercera línea fue enfermedad estable. A más de 55 meses un 44 % de los pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, continúan sin experimentar progresión de enfermedad y el 41.2 % aún siguen con vida, la toxicidad más frecuente fue hematológica. CONCLUSIÓN: Independiente de la línea de tratamiento los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 mantienen con vida, sin progresión de enfermedad y con buen estado funcional a 41.2 % de las pacientes a más de 55 meses de iniciar el tratamiento.

PALABRAS CLAVES: inhibidores de ciclinas, eficacia, supervivencia.

ABSTRACT

EFFICACY OF CYCLIN - DEPENDENT KINASE 4/6 INHIBITORS IN PATIENTS WITH METASTATIC HORMONE RECEPTOR POSITIVE (HR+), HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 NEGATIVE (HER 2 -) BREAST CANCER, ATTENDING THE MEDICAL ONCOLOGY DEPARTMENT, BREAST TUMORS, AT DR. HERIBERTO PIETER ONCOLOGY INSTITUTE, JANUARY 2017 - JUNE 2021. Jiménez Gómez, Cindy; Núñez, Vilma; Grano de Oro A, Claridania

OBJECTIVE: To Establish the efficacy of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in patients with metastatic hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative breast cancer.

METHODS AND TECHNIQUES: An observational, descriptive, cross-sectional study with retrospective data, was conducted in a population of 39 patients with metastatic hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) breast cancer undergoing oncological treatment with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors.

RESULTS: The main age group with stage IV breast cancer using cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors was between 60-69 years old. Prior to treatment initiation, 64.10% had only bone metastases. Best response obtained in the first, second, and third lines of treatment was stable disease. After 55 months, 44% of patients treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors continue to experience no disease progression, and 41.2% are still alive. The most frequent toxicity observed was hematological.

CONCLUSION: Regardless of the treatment line, cyclin - dependent kinase 4/6 inhibitors maintain 41.2% of patients alive, without disease progression, and with good functional status after more than 55 months from treatment start.

KEYWORDS: cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, efficacy, survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia a nivel mundial, registrándose más de dos millones de casos anualmente y constituye la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo.¹ En comparación con Norte América y Europa Occidental, la mortalidad por cáncer de mama ha aumentado en América Latina durante los últimos 20 años, y la supervivencia es aproximadamente 20 por ciento peor, a consecuencia de la etapa tardía en combinación con un tratamiento limitado.²

De acuerdo con el Ministerio de Salud Pública, en República Dominicana, el 35 por ciento de los tumores malignos diagnosticados son de tipo cáncer de mama, y el 70 por ciento de las dominicanas diagnosticadas con esta enfermedad empiezan a recibir tratamiento cuando ya la entidad está avanzada.³

En la enfermedad metastásica, la probabilidad de cura es muy baja, no obstante, se han observado mejoras significativas en la supervivencia general luego de la introducción de terapias sistémicas, aumentando la supervivencia de pocos meses a una mediana de tres años.⁴

En este orden de ideas, la aprobación de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos/ factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano negativo, supone un avance en el tratamiento de esta enfermedad brindando la facilidad de la administración vía oral y un perfil de toxicidad diferente en comparación con la quimioterapia.⁵ Asimismo, son muchos los ensayos clínicos que han demostrado que la asociación de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas con terapia endocrina aumenta de manera considerable la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global permitiendo contemplar la posibilidad de hacer crónica la enfermedad en el entorno metastásico ⁶.

Debido a lo señalado anteriormente, es entendible que la presente investigación es significativa, ya que ofrece información sobre el rol de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en una población con cáncer de mama, en quien por estadísticas establecidas y comentadas suele ser diagnosticada en estadios avanzados y además estuvo limitada por mucho tiempo a recibir tratamiento sistémico tipo quimioterapia o a morir a causa de la enfermedad al hacerse refractaria a dicho opción terapéutica y/o a terapia endocrina.

I.1. Antecedentes

La mediana de edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama estadio clínico IV es 62 años, con una mayor proporción de pacientes entre los 50-69 años de edad (63.7%).⁷ El cáncer de mama metastásico al igual que en estadios tempranos es más común en mujeres que en hombres, y el subtipo molecular más frecuente es el receptor hormonal positivo- factor 2 de receptor epidérmico humano negativo, el cual ocupa un 65 por ciento de todos los subtipos moleculares.⁸ La terapia endocrina es uno de los pilares en el tratamiento en el cáncer de mama en cualquiera de los estadios e incluye inhibidores de la aromatasa (Letrozol, Anastrozol, Exemestane), Fulvestrant y Tamoxifeno.⁹

Un meta-análisis realizado por Li J *et. al* revela que la población con metástasis viscerales que recibió terapia endocrina en combinación con inhibidores de ciclinas 4/6 (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib) obtuvo una supervivencia global mejorada, sin embargo, en aquellos que poseían metástasis óseas la combinación no mejoró la supervivencia global.¹⁰ En un análisis multinacional presentado en 2022 por Mycock K *et.al*¹¹, el 51.7 por ciento de los pacientes tenían metástasis no viscerales, de los cuales en un 69.1 por ciento la afectación fue ósea, seguido de ganglios linfáticos en un 34.1 por ciento y el resto piel y tejidos blandos. El 48.3 por ciento de los pacientes tenían metástasis viscerales, siendo el mayor lugar de invasión pulmón con un 32.7 por ciento seguido de hígado 19.1 por ciento, sistema nervioso central en un 2.5 por ciento y ovario en un 1.2 por ciento.

En este mismo orden de ideas, en el ensayo PALOMA 3¹², el 31 por ciento de los 347 pacientes randomizados al brazo de Palbociclib más Fulvestrant habían recibido uno o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica, en primera línea y segunda línea la quimioterapia más usada fue Capecitabina con 27 por ciento y 24 por ciento respectivamente, y en tercera línea, Paclitaxel monodroga 32 por ciento y Eribulina monodroga 32 por ciento. En el caso de la terapia endocrina el 79 por ciento de los 347 pacientes

randomizados al brazo comparador sí habían sido tratados con la misma, un 85 por ciento expuestos a un inhibidor de aromatasa, de los cuales 16 por ciento recibió Everolimus en primera línea.

En el ensayo MONALEESA 7¹³, un 14 por ciento de los pacientes randomizados al brazo de Ribociclib en combinación con Goserelin y Tamoxifeno ó un inhibidor de aromatasa, recibieron quimioterapia para la enfermedad avanzada y a pesar de que no se especifican los regímenes de quimioterapia utilizados la mediana de supervivencia global en meses fue superior(47.2 meses) en comparación con los pacientes que no recibieron quimioterapia en este contexto (39 meses).

En este orden de ideas, en MONALEESA 2¹⁴, un estudio publicado en el año 2016, se evaluó la eficacia y seguridad de un inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 más Letrozol como primera línea de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recurrente y/o metastásico que no recibieron previamente terapia sistémica para la enfermedad avanzada, la mediana de edad en ambos grupos fue de 60 años, ECOG 0-1 (68.4 % y 31.6 % respectivamente) y la raza predominante fue caucásica. Luego de una mediana de 18 meses, se registró una reducción de riesgo de progresión de enfermedad de 43 por ciento. La supervivencia libre de progresión fue mayor en el brazo experimental con una mediana de 25.3 meses versus 16 meses, mientras que la supervivencia global fue 12 meses mayor con Ribociclib que con placebo.

Recientemente, en Junio de 2022, Richard *et al*, señalaron la supervivencia global en PALOMA 2¹⁵ , donde se evaluó la combinación de Palbociclib más Letrozol versus placebo más Letrozol en mujeres que no habían recibido terapia sistémica para enfermedad avanzada. La mediana en supervivencia global fue de 53.9 meses en aquellos que recibieron Palbociclib más Letrozol y 51.2 meses en los que recibieron placebo más Letrozol, por lo este ensayo no alcanzó dicho criterio de valoración.

Mycock *et. al*¹⁶, en el análisis retrospectivo canadiense de vida real, IRIS, publicaron datos concernientes al uso de Palbociclib en cáncer de mama. Fue destacado que el subtipo molecular más frecuente (59 %-65 %) en dicho país es receptor hormonal positivo, receptor de factor 2 de crecimiento negativo (HR+/HER2-). Un total de 214 pacientes fueron tratados con Palbociclib más Letrozol y 33 pacientes con Palbociclib más Fulvestrant. En el primer grupo 71.5 por ciento fueron caucásicos mientras un 75.8 por ciento en el segundo grupo. La mayoría de los pacientes tuvieron un ECOG entre 0 y 1 (81.8 % en ambos grupos). La mediana en duración con Palbociclib más Letrozol fue de 11 meses y con Palbociclib más Fulvestrant 7.1 meses. Respecto al sitio más frecuente de metástasis fue hueso (66. 7 %), pulmones (39.7%) predominando en el grupo de Palbociclib más Letrozol, ganglios linfáticos (30.4 %), hígado (15.2 %), crisis visceral (58.3 %) y sin crisis visceral (41.7%). En el caso del tratamiento previo usado para la enfermedad avanzada/metastásica 66.7 por ciento habían recibido terapia endocrina y 36.7 por ciento quimioterapia. De los pacientes analizados 10.3 por ciento lograron respuesta completa y 70.6 por ciento respuesta parcial. El mantenimiento de la respuesta completa luego de Palbociclib fue de 4.7 meses y un total de 78.2 por ciento de pacientes que recibieron la combinación de Palbociclib más Letrozol tuvieron una media de 18 meses de enfermedad libre de progresión.

Referente a los efectos adversos registrados con el uso de inhibidores de ciclinas 4/6, Tongmin *et al*¹⁷, en enero del presente año, mediante un meta análisis resaltan el perfil de seguridad en la combinación de los inhibidores y terapia endocrina. La tasa de eventos grado 3 o mayor fue significativamente superior en el grupo experimental en comparación con el grupo control (terapia endocrina ó quimioterapia) (Riesgo relativo= 2.29, p>0.001). Tanto la neutropenia, leucopenia, fatiga, anemia y trombocitopenia fue mayor con la combinación.

1.2 Justificación

El cáncer de mama receptores hormonales positivos (RH+) /receptor de factor 2 de crecimiento epidérmico negativo (HER2-) ocupa aproximadamente dos tercios de todas las neoplasias malignas de la mama, por lo que la terapia endocrina representa la opción de tratamiento preferida para la enfermedad avanzada excluyendo aquellos casos donde se evidencia crisis visceral y sea menester e inevitable el tratamiento sistémico con quimioterapia.¹⁸ De igual modo en aquellos casos donde se desarrolla resistencia endocrina y ya la terapia hormonal, no es una opción terapéutica, los regímenes con agentes citotóxicos continúan usándose.¹⁹

La incorporación de los inhibidores de ciclinas 4/6 en el arsenal de terapias frente al cáncer de mama subtipo molecular receptores hormonales positivos/ Factor 2 de crecimiento epidérmico negativo (RH+/ HER2 -), representa uno de los mayores avances en cuanto a tratamiento se refiere y actualmente es la opción preferida como terapia de primera línea en este grupo de pacientes que debutan con enfermedad metastásica de novo y/o recurrente metastásica.²⁰

Abundante es la información sobre el tratamiento de mujeres pre y pos menopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales positivos/ Factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano negativo (RH+/HER2-), sin embargo, dicha data es limitada en Centro América y el Caribe. Estadísticas del año 2020 ofrecidas por el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter revelan que el grupo etario con mayor frecuencia diagnosticado con cáncer de mama está comprendido entre 41-60 años de edad y el 52 por ciento de los tumores de mama diagnosticados ese año fueron estadio III/IV, por lo que es lógico concluir que una población altamente productiva se ve afectada con una enfermedad que debuta como localmente avanzada ó metastásica. No obstante, con el advenimiento de nuevos fármacos, el objetivo es convertir una enfermedad que se ha considerado históricamente mortal en una condición crónica en la cuál el

empleo de terapias personalizadas garanticen calidad de vida, control de síntomas y aumento de la supervivencia en general.

Establecer la eficacia de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en la población dominicana con cáncer de mama metastásico que acude al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, brindará datos reales, actuales y previamente desconocidos (no existe una investigación previa en este grupo de pacientes) sobre el comportamiento de estos medicamentos y el beneficio o no en el uso de los mismos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, una de las neoplasias malignas que reciben mayor atención tanto en los medios de comunicación como en los programas de salud es el cáncer de mama. Si bien es cierto que existen factores de riesgo que son modificables pudiéndose así, reducir el riesgo de desarrollo de la enfermedad, la realidad es que como fue señalado anteriormente, un porcentaje importante de pacientes es diagnosticado en estadio localmente avanzado y/o metastásico.

Además de la edad, el sexo y los antecedentes familiares, el riesgo de desarrollar cáncer de mama está relacionado en gran medida con factores

reproductivos, que caracterizan la exposición a las hormonas sexuales. Dado que actualmente es posible realizar pruebas moleculares a nivel tumoral, la caracterización clínica de los subtipos tumorales se realiza de manera rutinaria para guiar las decisiones de tratamiento.²¹ El Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter (IOHP) no escapa a dicha realidad y la determinación del perfil molecular es realizado en la institución lo que acorta el tiempo en el establecimiento del diagnóstico definitivo y en la selección del tratamiento óptimo.

Sin embargo, un porcentaje de pacientes que reciben la mejor terapéutica, experimentan recurrencia ó progresión de la enfermedad y otro porcentaje debuta con enfermedad metastásica, así que para este grupo de pacientes la mejor opción de tratamiento está enfocada en el control de síntomas, en el aumento de la supervivencia libre de progresión y en la calidad de vida.

En República Dominicana, existen fármacos conocidos como inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 los cuales en grandes ensayos aleatorizados, internacionales, han aumentado de manera considerable la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia general en una población de pacientes que por mucho tiempo contó con agentes quimioterapéuticos como tratamiento. No obstante, en el país el acceso se limita a Palbociclib y Ribociclib, siendo posible conseguirlos principalmente mediante el programa de Alto Costo del Ministerio de Salud Pública, y en vista a esta realidad nos planteamos la siguiente interrogante : ¿Cuál es la eficacia de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos, receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo, que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021?.

III. OBJETIVOS

III.1. General

- Establecer la eficacia de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2 -).

III.2. Específicos:

- 1) Indicar el grupo etario más frecuente en la población de estudio.
- 2) Señalar el sexo más frecuente en la población de estudio.
- 3) Categorizar el estado funcional actual de acuerdo al ECOG (Grupo oncológico cooperativo del Este) en la muestra seleccionada.
- 4) Demostrar el lugar de procedencia de cada paciente.
- 5) Mostrar tratamientos previos utilizados a la enfermedad metastásica.
- 6) Definir la localización más frecuente de metástasis previo al inicio de tratamiento con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 así como en las diferentes líneas.
- 7) Especificar la terapia endocrina utilizada junto a los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en la diferentes líneas de tratamiento.
- 8) Identificar el tipo de respuesta obtenida con el uso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.
- 9) Evaluar las toxicidades presentadas con el uso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.
- 10) Determinar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en la población de estudio.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.

A pesar de las pruebas de detección temprana y la multimodalidad de tratamiento; el cáncer de mama es responsable de más de 40,000 muertes anuales²². Dicha entidad es heterogénea con una caracterización molecular con valor predictivo y pronóstico de acuerdo a la expresión de receptores hormonales, así como al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

Las neoplasias malignas de mama, Luminal A, son receptor de estrógeno positivo y receptor de progesterona positivo (mayor a un 30 %), pero factor 2 de

receptor de crecimiento epidérmico humano negativo e índice de proliferación (Ki 67) menor a un 14 por ciento. Luminal B son receptor de estrógeno positivo y/o progesterona positivo y, a veces, factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano positivo, índice de proliferación (Ki 67) superior a un 14 por ciento. Y al tener un índice proliferativo más alto son más agresivos. El cáncer de mama con factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano sobreexpresado generalmente se presenta a una edad más joven con un grado de tumor más pobre y compromiso de los ganglios linfáticos. Alrededor del 20 por ciento de las neoplasias malignas mamarias son triples negativos (TNBC) o de tipo basal, es decir, son receptores hormonales y factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico negativo. Estos tumores a menudo son agresivos, tienen peor pronóstico y carecen de terapias específicas. En Estados Unidos de Norteamérica, un 80 por ciento de los casos nuevos de cáncer son receptores hormonales positivos / HER2 negativo, menos de un 5 por ciento sobre expresan factor 2 de receptor epidérmico humano, mientras que un 15 por ciento se consideran triple negativo²³. Estas proteínas y las vías de señalización asociadas se han convertido en dianas terapéuticas como es el caso de los inhibidores de aromatasa, moduladores selectivos y los antagonistas del receptor de estrógeno así como los anticuerpos monoclonales anti factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano²⁴.

Acorde a lo mencionado, las investigaciones de los mecanismos de proliferación, invasión y metástasis de las células tumorales y la interacción existente con las vías de señalización relacionadas a hormonas, han identificado fármacos que prolongan la supervivencia en los pacientes, tal es el caso de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib²⁵.

IV.1.1 Mecanismo de acción de las quinasas dependientes de ciclinas 4/6.

Las quinasas dependientes de ciclinas 4/6 juegan un rol importante en el correcto desarrollo del ciclo celular. Las ciclinas actúan como un mecanismo regulador de la actividad quinasa y el complejo formado por quinasas - ciclinas promueven señales que permiten el paso de una fase a otra en el ciclo²⁶. Las ciclinas específicas D (CDK4 – CDK6) y la ciclina específica E (CDK2) fosforilan la proteína de Retinoblastoma (Rb) que actúa como un supresor tumoral deteniendo el paso a la fase S, por lo que la pérdida de la proteína Rb está asociada con la tumorigénesis en diferentes malignidades. En el cáncer de mama la desregulación en la cascada de señalización impulsada por el complejo quinasa dependiente de ciclina 4/6- Retinoblastoma (CDK4/6-Rb), promueve la proliferación descontrolada²⁷. Asimismo, la mayoría de los tumores están dirigidos por una señalización hormonal principalmente estrogénica, la cual juega un papel mitógeno promoviendo la transición de la fase G1 a la fase S y la evidencia sugiere que múltiples vías convergen simultáneamente en el eje D1-CDK4/6, por lo que, la activación CDK4 y la fosforilación de Rb representa uno de los mecanismos a través del cual los estrógenos promueven el crecimiento celular²⁸. Resumiendo, lo mencionado anteriormente, la disfunción en la señalización de CDK4/6 está involucrada en la patogénesis del cáncer de mama, específicamente en los RH+/ HER2- por lo que lo convierte en una diana terapéutica.

IV.1.2 Desarrollo preclínico de los inhibidores de quinasa dependiente de ciclinas 4/6 (CDK4/6) en el tratamiento de cáncer de mama.

Los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (iCDK4/6) son moléculas pequeñas inhibitorias que actúan en la unión adenosín trifosfato – quinasa dependiente de ciclinas 4/6 (ATP-CDK4/6) previniendo la fosforilación de Retinoblastoma y secuestrando el ciclo celular en una fase no mitótica. La primera generación de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (iCDK) incluyó fármacos que no son específicos, tal es el caso de flavoparidol y el roscovitine, que afectan a la quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1) la cual es

esencial en la transición de síntesis a mitosis. En un principio al ser inespecíficos de quinasas, eran poco tolerados debido a los efectos citotóxicos como neutropenia, fatiga, diarrea, náuseas y vómitos²⁹.

IV.1.3 Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 aprobados por Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos (FDA)

Los tres inhibidores aprobados por la Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos (FDA) son, Palbociclib, Ribociclib, y Abemaciclib. Palbociclib demostró ser potencial en la desfosforilación de Retinoblastoma y secuestro del ciclo en G1 en aquellos tumores sin alteración en dicha proteína, sin embargo carece de actividad en tumores Retinoblastoma deficientes. *Finn* y colaboradores investigaron el efecto antitumoral de Palbociclib en tumores de mama luminales y demostraron que los receptores de estrógenos positivos/ receptor de factor 2 de crecimiento humano negativo (RE+/HER2-) son más sensibles a la inhibición de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 e impidió la fosforilación de Retinoblastoma con un claro secuestro en G0/G1 sin apoptosis³⁰. Aparece en escena Ribociclib, con una actividad similar a Palbociclib en modelos preclínicos. En contraste a estas dos drogas, Abemaciclib evidenció tener además afinidad por quinasa dependiente de ciclina 9 (CDK9), lo que justifica la toxicidad gastrointestinal reportada en los ensayos clínicos fase 2 – 3 posteriores. En los mencionados modelos Abemaciclib atravesaba la barrera hematoencefálica lo que lo convertía en una opción potencial para tratar las metástasis localizadas en el sistema nervioso central³¹.

De igual forma, en los ensayos fase I, la supresión de la médula ósea con la neutropenia asociada como manifestación principal, fue el principal efecto adverso limitante de dosis tanto para Palbociclib como para Ribociclib, explicado por el secuestro de ciclo, que produce efectos citostáticos en los progenitores celulares y que tiende a ser reversible una vez cesa la exposición al fármaco³².

IV.1.4 Biomarcadores de respuesta

Los ensayos clínicos hasta el momento no han confirmado que la positividad del receptor de estrógenos sea un biomarcador de eficacia del fármaco. No obstante, queda evidenciado que el patrón luminal puede mostrar sensibilidad a la inhibición de quinasa dependiente de ciclinas 4/6 (CDK4/6), independientemente del estado del Receptor de estrógeno (RE)³³. Existe una hipótesis concerniente a los tumores con amplificación de ciclina D1 y su mayor sensibilidad a los inhibidores de ciclinas. En ese orden, no existe evidencia que sugiera que las células con tasas de proliferación más altas o más bajas muestren una sensibilidad preferente a los inhibidores, incluso, en el ensayo PALOMA-2, no hay correlación entre esto y la respuesta a Palbociclib³⁴. Aunque se han identificado varios factores que podrían estar relacionados con la eficacia de los inhibidores, todavía hay incertidumbre sobre los biomarcadores predictivos precisos.

IV.1.5 Biomarcadores de resistencia

En otro orden, las células con niveles bajos de Retinoblastoma (Rb) son menos sensibles a los inhibidores de quinasas dependiente de ciclinas 4/6 (CDK4/6). Mientras que la quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2) puede sustituir a (CDK4/6) en la fosforilación de (Rb), lo que permite la salida del arresto del ciclo celular. Esto puede ser mediado por la amplificación de CCNE1 y la activación de la vía PI3K-AKT-mTOR, convirtiéndose en un mecanismo de escape a la inhibición³⁵.

Las Mutaciones en el gen receptor de estrógeno 1 (ESR1), PIK3CA (PI3 quinasa) y TP53 (gen supresor tumoral) no parecen ser predictivas de la resistencia a los iCDK4/6 en general. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a los inhibidores es un proceso complejo que involucra múltiples mecanismos hasta la actualidad no comprendidos³⁶.

IV.1.6 Palbociclib

Es el primer inhibidor en su clases, potente, selectivo, de administración oral, reversible del cual los ensayos preclínicos revelaron que en combinación con terapia endocrina inhiben sinérgicamente el ciclo celular en lo tumores de mama RE+³⁷. Con base en lo anteriormente mencionado, en el año 2015, el ensayo fase II, PALOMA-1, determinó por primera vez la eficacia y actividad de Palbociclib. En dicho estudio, 165 pacientes, pos menopáusicas, con diagnóstico de cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos/factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano negativo (RH+/HER2-), no tratadas previamente, fueron aleatorizadas a recibir Palbociclib más Letrozol versus solo Letrozol. La mitad de la población tenía enfermedad metastásica «de novo», con afectación visceral en un 44 por ciento en el brazo de la combinación y 53 por ciento en el brazo control. Solo 15 y 14 pacientes de cada brazo tenían resistencia endocrina primaria. La supervivencia libre de progresión (PFS) fue el criterio de valoración primario, con resultado, de 20,2 meses versus 10.2 meses en el brazo de la combinación con una reducción de riesgo de progresión de un 51 por ciento, Hazard ratio (HR=0.49) y valor de p con significancia estadística. Los criterios de valoración secundarios también favorecieron al brazo experimental con una tasa de beneficio clínico de 81 por ciento versus 58 por ciento, la mediana de duración de la respuesta fue de 20.3 meses para Palbociclib más Letrozol y de 11.1 meses para Letrozol monodroga. En contraste la combinación no prolongó la supervivencia global en comparación con con el brazo control, 37.5 meses versus 33.3 meses, respectivamente. En relación a los efectos adversos (EAs) Palbociclib cursó con neutropenia en 54 por ciento, leucopenia 19 por ciento y fatiga 4 por ciento, sin reporte de neutropenia febril.³⁸

IV.1.6.1 PALOMA 2

En el caso de PALOMA 2, se diseñó con fin de confirmar la seguridad y eficacia de Palbociclib en combinación con Letrozol, como primera línea de tratamiento en mujeres posmenopáusicas, receptores hormonales positivos/ factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano. Fue un ensayo doble ciego, fase 3, donde 666 pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir 125 mg de Palbociclib al día, en ciclos de 4 semanas (3 semanas de tratamiento y una semana de descanso) versus placebo. Todas las pacientes recibieron 2.5 mg de Letrozol. La randomización fue estratificada acorde al lugar de enfermedad (visceral vs no visceral), período libre de enfermedad, desde la finalización del tratamiento adyuvante ó neoadyuvante hasta la recurrencia de enfermedad, pacientes con metástasis «de novo» (aquellas que no recibieron tratamiento sistémico previo o en las cuales el período de supervivencia libre de enfermedad no fue posible de determinar), así como terapia hormonal previa o no, el escenario de terapia hormonal previa fue permitida, si la recurrencia ocurrió recibiendo la misma ó dentro de los 12 meses de finalizar la terapia³⁹.

Es importante mencionar, el período de tratamiento fue desde el momento de la primera dosis hasta la progresión objetiva de la enfermedad de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1, la aparición de toxicidades ó la negación a continuar en el estudio. Se permitió la reducción de dosis tomando en cuenta los efectos adversos. En cuanto a los resultados, la mediana en SLP (Supervivencia libre de progresión) fue de 27.6 meses en versus 14.5 meses (HR 0.6 p<0.0001). En el encuentro Anual de la Sociedad Americana de Oncología del año 2022, tras una mediana de seguimiento de 90 meses, se constató la mediana supervivencia global de 51.6 meses versus 44.6 meses (HR 0.86). De los pacientes que descontinuaron el estudio 81% en el brazo de Palbociclib + Letrozol y 88 por ciento del brazo comparador recibieron terapia sistémica posteriormente, mientras un 12 por ciento y un 27 por ciento de pacientes de cada brazo recibió otro inhibidor de

ciclina como terapia posterior. Por lo que, numéricamente la supervivencia global fue superior con Palbociclib + Letrozol pero sin significancia estadística⁴⁰.

IV.1.6.2 PALOMA 3

Conociendo un enfoque de tratamiento en primera línea, surgió la necesidad de demostrar el beneficio del uso de Palbociclib en segunda línea, y así fue diseñado el ensayo PALOMA 3, en donde se combinó con Fulvestrant, y se evaluó frente a Placebo + Fulvestrant. Fue un estudio fase 3, prospectivo, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. 347 pacientes mujeres con cáncer de mama RH+/HER2- que progresaron luego de recibir terapia endocrina, se asignaron 2:1 a recibir a Palbociclib 125 mg al día, en ciclos de 4 semanas (3 semanas de tratamiento y una semana de descanso) más Fulvestrant (500 mg administrado intramuscular cada 14 días en las 3 primeras inyecciones y luego cada 28 días), versus placebo + Fulvestrant. Las pacientes premenopáusicas o perimenopáusicas enroladas debían cumplir criterios estado menopáusico (60 años edad u ooforectomía bilateral ó menores de 60 años con cese consecutivo de la menstruación por 12 meses) se les fue administrado Goserelin concurrente por al menos 4 semanas antes de iniciar el estudio y continuaron recibiendo el mismo cada 28 días mientras estuviese en la investigación. La aleatorización fue estratificada siguiendo la presencia o ausencia de sensibilidad a la terapia endocrina previa, la presencia o ausencia de enfermedad visceral metastásica y estado menopáusico al entrar en el estudio.

Referente a los resultados, el criterio de evaluación primario fue la PFS y como parte de criterio de valoración secundario OS. Los resultados mostraron que la combinación de Palbociclib y Fulvestrant demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de la SLP fue de 9.5 meses en el grupo de tratamiento con Palbociclib, en comparación con 4.6 meses en el grupo de placebo (valor de $p < 0.001$). Además, se observó una tasa de

respuesta objetiva más alta en el grupo de tratamiento con Palbociclib (42.1%) en comparación con el grupo de placebo (14.5%), con un valor de p de < 0.001 . La duración media de la respuesta también fue más larga en el grupo de tratamiento con Palbociclib, con una mediana de 24.8 meses.

En cuanto a la seguridad, el perfil de eventos adversos fue manejable y consistente con estudios previos. Los efectos secundarios más comunes incluyeron neutropenia, leucopenia y fatiga, con una incidencia de 78.7 por ciento, 45.7 por ciento y 39.9 por ciento respectivamente⁴¹.

Un estudio observacional de vida real, publicado por Gimeno *et. Al*, evaluó Palbociclib. El estudio realizado en el Hospital Universitario de Cabueñes, analizó la trayectoria clínica de los pacientes que recibieron terapia hormonal más Palbociclib y evaluó la toxicidad asociada al tratamiento. Se concluyó que la toxicidad era manejable y que los resultados obtenidos en la vida real eran consistentes con los ensayos clínicos previos. El estudio incluyó a 73 pacientes que recibieron tratamiento con Palbociclib en combinación con terapia hormonal (TH) para el cáncer de mama avanzado. Se utilizaron inhibidores de aromatasa en mujeres sin terapia hormonal previa, mientras que Fulvestrant se utilizó en otras pacientes o si los inhibidores de aromatasa estaban contraindicados. El 64,4 por ciento de los pacientes recibieron Palbociclib más un inhibidor de aromatasa, mientras que el 35,6 por ciento recibieron Palbociclib más Fulvestrant. Palbociclib se administró como tratamiento de primera línea en el 57,5 por ciento de los pacientes y como tratamiento de segunda o posterior línea en el 42,5 por ciento restante. Durante el tratamiento, el 95,9 por ciento de los pacientes experimentó algún tipo de toxicidad, siendo las toxicidades de grado 3-4 las más comunes, presentes en el 71,2 por ciento de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia. La neutropenia se observó en el 65,8 por ciento de los pacientes, pero no hubo casos de neutropenia febril. Otros efectos secundarios comunes incluyeron

cansancio, vómitos, diarrea, erupciones cutáneas, mucositis y elevación de enzimas hepáticas.

Las dosis de Palbociclib fueron reducidas en el 42,5 por ciento de los pacientes y se retrasó el inicio del tratamiento en el 61,7 por ciento de los pacientes. Sin embargo, el tratamiento no se interrumpió debido a la toxicidad. El período de seguimiento medio fue de 17 meses, durante el cual el 28,8 por ciento de los pacientes falleció y el 54,8 por ciento experimentó progresión de la enfermedad. La supervivencia libre de progresión estimada fue de 22 meses para los pacientes que recibieron Palbociclib más terapia hormonal como tratamiento de primera línea y de 13 meses para aquellos que lo recibieron como tratamiento de segunda o posterior línea. Cabe destacar que la muestra del estudio fue heterogénea, pero se mantuvo un buen estado funcional de los pacientes se mantuvo bueno. La tasa de toxicidad hematológica fue mayor que en estudios anteriores, pero hubo menos toxicidades no hematológicas. Los retrasos en el tratamiento y los ajustes de dosis fueron frecuentes pero no afectaron significativamente la efectividad del tratamiento. La presencia de enfermedad visceral al inicio del tratamiento no afectó los resultados de supervivencia⁴².

IV. 1.7 Ribociclib

Pertenece a la familia de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas, con biodisponibilidad oral, que al igual que Palbociclib, es un inhibidor de pequeña molécula que bloquea la fosforilación de la proteína de retinoblastoma, impidiendo la progresión del ciclo celular y secuestrándolo en fase G1.

IV. 1.7.1 MONALEESA 2.

La eficacia y seguridad de Ribociclib en primera línea fue determinada por este ensayo, donde además se combinó con Letrozol⁴³. En dicho ensayo, fase 3,

aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, 668 mujeres con cáncer de mama, recurrente o metastásico que no habían recibido terapia sistémica para enfermedad avanzada, fueron separadas en 2 brazos , recibiendo Ribociclib 600 mg al día. La estratificación fue de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis hepáticas y pulmonares. También recibieron reducciones de dosis de 600 mg a 400 mg – 200 mg al día con fines de manejar las toxicidades⁴⁴. En el análisis interino la mediana de duración de la supervivencia libre de progresión (PFS) no fue alcanzada en el grupo de Ribociclib versus 14 meses del grupo placebo. 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 muertes de 334 (65.6 %) en el grupo de placebo. Ribociclib más Letrozol mostró un beneficio significativo en la OS en comparación con placebo más Letrozol. La mediana de OS fue de 63.9 meses para el grupo experimental con HR de 0.76 y $p=0,0008$. Dentro de las puntualizaciones que se pueden derivar de este estudio es válido mencionar que solo el 2,5 por ciento de las mujeres del ensayo eran negras por lo que dicha etnia estaba sub-representado y en aquellos pacientes que se interrumpió la administración de Ribociclib recibieron terapias endocrinas posteriores sobretodo en monoterapia. Luego del ajuste para el tratamiento subsiguiente con un inhibidor de quinasa dependiente de ciclinas 4/6, la mediana de OS en el grupo experimental fue de 51.4 meses. En la población con intención a tratar, 179 de 621 pacientes (28,8 %) que interrumpieron el régimen del ensayo (85 de 304 pacientes (28,0 %) en el grupo de Ribociclib y 94 de 317 pacientes (29,7%) en el grupo de placebo). La mediana de tiempo hasta la primera quimioterapia subsiguiente fue de 50,6 meses en el grupo de Ribociclib y de 38,9 meses en el grupo de placebo. Se informó el uso de quimioterapia o la muerte antes de la quimioterapia en 229 de 334 pacientes (68,6 %) en el grupo de Ribociclib y en 258 de 334 pacientes (77,2 %) en el grupo de placebo. La mediana de supervivencia sin quimioterapia fue de 39,9 meses en el grupo de Ribociclib y de 30,1 meses en el grupo de placebo. En cuanto a eventos adversos

en ambos grupos fueron consistentes con los resultados informados anteriormente. El evento adverso de grado 3 o 4 más común de especial interés fue la neutropenia, que ocurrió en el 63,8 por ciento de los pacientes que recibieron Ribociclib y en el 1,2 por ciento de los que recibieron placebo. Otros eventos adversos clave de grado 3 o 4 de especial interés en los grupos de Ribociclib y placebo fueron los efectos tóxicos hepatobiliares (14,4 % y 4,8 %, respectivamente) y la prolongación del intervalo QT (4,5 % y 2,1 %, respectivamente). Se produjo enfermedad pulmonar intersticial de grado 3 o neumonitis en 2 pacientes (0,6 %) en el grupo de Ribociclib y 0 pacientes en el grupo de placebo. No se produjeron eventos adversos de grado 4 ni muertes relacionadas con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en el grupo de Ribociclib⁴⁵.

IV. 1.7.2 MONALEESA-3

Fue un ensayo clínico de fase 3 que evaluó la eficacia y seguridad de Ribociclib en combinación con Fulvestrant en 726 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para receptores hormonales y negativo para HER2. Fueron aleatorizadas 2:1 a recibir en el brazo experimental Ribociclib más Fulvestrant, el inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 a dosis de 600 mg vía oral, una vez al día por 21 días, seguido de una semana de descanso, versus placebo más Fulvestrant. La población incluida no había recibido tratamiento en contexto de la enfermedad avanzada, al igual que aquellos que sí habían recibido tratamiento; debían experimentar recaída dentro de los primeros 12 meses luego de completar la terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante, importante destacar que aquellos que recibieron quimioterapia previa para la enfermedad avanzada o cualquier otro tratamiento previo con Fulvestrant o inhibidor de quinasas dependiente de ciclinas 4/6 no fueron enrolados. La estratificación se se hizo con base en la presencia o ausencia de metástasis

hepáticas y pulmonares, la terapia endocrina previa (no tratado en el contexto de la enfermedad avanzada versus aquellos que recibieron una línea de hormonoterapia para la enfermedad avanzada). Los resultados del ensayo mostraron que la combinación de Ribociclib y Fulvestrant mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con el placebo más Fulvestrant. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 20,5 meses para el grupo tratado con Ribociclib y 12,8 meses para el grupo tratado con placebo. El riesgo relativo de progresión o muerte fue del 0,59, con un intervalo de confianza del 95 por ciento. entre 0,48 y 0,73 y un valor P inferior a 0,001. Además, se realizó un análisis intermedio protocolizado que demostró una mejora significativa en la supervivencia global en el grupo tratado con Ribociclib más Fulvestrant. La mayoría de las pacientes recibieron terapia subsecuente tras la discontinuación del ensayo, tanto el tiempo para la quimioterapia subsecuente ya la supervivencia libre de progresión fueron dos años superior en el grupo de Ribociclib que en el grupo placebo y el porcentaje de pacientes que recibieron luego del estudio inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, fue superior en el placebo 25.4 por ciento que en el brazo experimental 11 por ciento⁴⁶.

IV. 1.7.3 MONALEESA 7

Ya evaluada la respuesta alcanzada en pacientes posmenopáusicas, se desarrolla un nuevo ensayo, que fue internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo que comparó Ribociclib más terapia endocrina versus placebo en mujeres premenopáusicas - perimenopáusicas con cáncer de mama receptores hormonales positivos, factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano negativo (RH +/- HER2 -). El estudio reclutó a 672 pacientes, con una mediana de seguimiento de 19,2 meses. Las características de los pacientes fueron muy similares en ambos grupos; la mediana de la edad en ambos grupos fue de 43 a 45 años y hubo enfermedad metastásica «de novo» en 40 por ciento.

Las pacientes fueron aleatorizadas en una proporción de 1:1, para recibir Ribociclib (en una dosis de 600 mg, administrados por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días de descanso, para un ciclo completo de 28 días) o un placebo equivalente. Ambos grupos recibieron Goserelin (a dosis de 3,6 mg, por vía subcutánea el día 1 de cada ciclo de 28 días). Los pacientes también recibieron un inhibidor de la aromatasa no esteroide (Letrozol en una dosis de 2,5 mg o Anastrozol en una dosis de 1 mg) o Tamoxifeno (en una dosis de 20 mg), administrados por vía oral una vez al día de forma continua. La elección de la terapia endocrina se hizo sobre la base de la terapia adyuvante o neoadyuvante previa del paciente o de la preferencia del investigador o del paciente. No se permitió el cruce entre los dos grupos. La aleatorización fue en una proporción de 1:1, recibiendo Ribociclib (en una dosis de 600 mg, administrados por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días de descanso, para un ciclo completo de 28 días) o un placebo equivalente.

Se permitió la inscripción de pacientes que habían recibido terapia endocrina adyuvante o neoadyuvante. No se permitió la terapia endocrina previa en el contexto de la enfermedad avanzada, pero los pacientes podrían haber recibido Tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa dentro de los 14 días previos a la aleatorización o goserelin dentro de los 28 días previos a la aleatorización por cáncer de mama avanzado; estos pacientes continuaron el tratamiento con goserelin más el mismo agente hormonal. También fueron elegibles los pacientes que no habían recibido más de una línea previa de quimioterapia para la enfermedad avanzada. No se permitió el tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6.

La aleatorización se estratificó según la presencia o ausencia de metástasis hepáticas o pulmonares, la quimioterapia previa para la enfermedad avanzada (sí o no) y la terapia endocrina (Tamoxifeno más goserelin o un inhibidor de la aromatasa más goserelin). Se realizó un análisis exploratorio pre-

especificado para evaluar la supervivencia libre de progresión durante la recepción de la terapia de segunda línea, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad mientras el paciente recibía la terapia de segunda línea (según lo informado por el médico) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. El tiempo hasta la quimioterapia subsiguiente se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el comienzo de la primera quimioterapia después de la interrupción del régimen del ensayo. Un total de 219 pacientes en el grupo de Ribociclib y 280 pacientes en el grupo de placebo interrumpieron el régimen de prueba. El porcentaje de estos pacientes que recibieron terapias anti-neoplásicas posteriores fue similar en los dos grupos: 151 pacientes (68,9%) en el grupo de Ribociclib y 205 (73,2%) en el grupo de placebo. La quimioterapia sola (22,4 % en el grupo de Ribociclib y el 28,6 % en el grupo de placebo) y la terapia hormonal sola (22,4 % y 20,4 %, respectivamente) fueron las primeras terapias anti neoplásicas posteriores más frecuentes. Los análogos de pirimidina (29,7 % en el grupo de Ribociclib y 33,6 % en el grupo de placebo) y los taxanos (24,2 % y 26,8 %, respectivamente) fueron las quimioterapias más comunes en todas las líneas de tratamiento posteriores. Los inhibidores de la aromatasa (29,2 % en el grupo de Ribociclib y 27,5 % en el grupo de placebo) y los anti-estrógenos (23,3 % y 25,4 %, respectivamente) fueron las terapias hormonales más comunes.

El uso posterior al tratamiento de inhibidores quinasas dependientes de ciclinas 4/6, incluidos Palbociclib, Abemaciclib y Ribociclib, fue menor en el grupo de Ribociclib que en el grupo de placebo (10,0 % frente a 18,6 %).⁴⁷ En cuanto a los resultados se obtuvo que El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión por evaluación local, calculando una reducción en 33% de los eventos (hazard ratio [HR]: 0,67). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global, la tasa de respuesta completa, la tasa de beneficio clínico, la seguridad y la calidad de vida. La supervivencia libre de progresión, evaluada por un comité central, no alcanzó la mediana con

Ribociclib, y para el grupo de control fue de 11,1 meses (hazard ratio: 0,42). En este estudio estaba permitido utilizar tamoxifeno o letrozol, a discreción del médico tratante. En ambos casos, los hazard ratios favorecieron a las combinaciones con Ribociclib (HR: 0,58 y 0,56 para Tamoxifeno o Letrozol, respectivamente). Sin embargo, debe destacarse que el uso de la triple terapia con Letrozol logró una mediana de 27,5 meses frente a 22,1 meses con Tamoxifeno, pero no existe un análisis comparativo de estos datos. En la evaluación por subgrupos, todos se beneficiaron, pero en especial las pacientes con menos de 40 años (HR: 0,44) y aquellas con enfermedad de novo (HR: 0,42). Los resultados de seguridad determinan mayor neutropenia grado 3 - 4 en el grupo que recibió Ribociclib; sin embargo, la tasa de neutropenia febril fue baja (2,1% en el grupo con Ribociclib frente a 0,65 con placebo). En la toxicidad no hematológica, destaca el alargamiento del intervalo QT corregido, pos tratamiento, en más de 480 mseg en 23 pacientes (6,9%) con Ribociclib frente a 4 pacientes (1,2%) en el grupo con placebo; y en más de 500 milisegundos en 5 pacientes (1,5%) frente a 1 paciente (0,3%), respectivamente. Los eventos de la prolongación del QT no tuvieron manifestación clínica⁴⁸.

IV.1.8 Abemaciclib

Es un inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas dual oral, selectivo y potente de molécula pequeña de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 aprobado en tres indicaciones en cáncer de mama avanzado receptores hormonales positivos, factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano negativo; en combinación con un inhibidor de aromatasa para mujeres posmenopáusicas como terapia endocrina inicial (MONARCH 3), en combinación con Fulvestrant

para mujeres con progresión de enfermedad después de la terapia endocrina(MONARCH 2) y como agente único para pacientes con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina y quimioterapia previa en el entorno metastásico (MONARCH 1). Abemaciclib es estructuralmente distinto de otros inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (como Ribociclib y Palbociclib) y es 14 veces más potente contra (ciclina D1/CDK 4 y ciclina D3/CDK). Abemaciclib previene la fosforilación de quinasa dependiente de ciclina 4/6 y de la proteína supresora de tumores de Retinoblastoma, lo que induce la detención de G1 y anula el crecimiento celular. La evaluación preclínica demostró la actividad anti tumoral de Abemaciclib en un modelo de xeno injerto de cáncer de mama receptores hormonales positivos /receptor 2 negativo del factor de crecimiento epidérmico humano .

IV.1.8.1 MONARCH 2

En el ensayo MONARCH 2 , aleatorizado , doble ciego, de fase III, de abemaciclib o placebo más Fulvestrant con cualquier estado menopáusico Las mujeres elegibles tenían ≥ 18 años con cualquier estado menopáusico (las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas recibieron un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina) y tenían un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 o 1. La enfermedad tenía que ser medible mediante los Criterios de evaluación de respuesta en sólido Tumores (RECIST) versión 1.1 19 o enfermedad ósea no medible (es decir, blástica, lítica o mixta). Se requería que los pacientes tuvieran enfermedad que progresara mientras recibían terapia endocrina neoadyuvante o adyuvante, ≤ 12 meses después de terapia endocrina adyuvante, o mientras recibían terapia endocrina para cáncer de mama avanzado. Los pacientes no deben haber recibido más de una terapia endocrina o quimioterapia previa para Cáncer de mama avanzado. Los criterios de exclusión incluyeron tratamiento previo con Fulvestrant, Everolimus o

inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6; presencia de crisis visceral; o evidencia o antecedentes de metástasis en el Sistema Nervioso Central. Los pacientes fueron asignados para recibir Abemaciclib más Fulvestrant o placebo más Fulvestrant en una proporción de 2:1. La asignación aleatoria se estratificó según el sitio de metástasis (visceral, solo ósea u otra) y la resistencia a la terapia endocrina (primaria o secundaria). La resistencia primaria a la terapia endocrina, según la definición de las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Médica, incluye pacientes cuya enfermedad recayó mientras recibían los primeros 2 años de terapia endocrina neoadyuvante o adyuvante o progresaron mientras recibían los primeros 6 meses de terapia endocrina para cáncer de mama avanzado. Los pacientes que no se consideró que tuvieran resistencia primaria a terapia endocrina se definieron como que tenían resistencia secundaria.

Los pacientes recibieron 500 mg de Fulvestrant por inyección intramuscular los días 1 y 15 del primer ciclo y el día 1 de los ciclos posteriores (cada 28 días). Los pacientes recibieron Abemaciclib o placebo dos veces al día durante cada ciclo de 28 días. Al inicio del estudio, los pacientes del brazo de Abemaciclib recibieron 200 mg dos veces al día. Después de una revisión de los datos de seguridad y las tasas de reducción de dosis, se modificó el protocolo para reducir la dosis inicial a 150 mg para los nuevos pacientes, y todos los pacientes que estaban recibiendo 200 mg se sometieron a una reducción de dosis obligatoria a 150 mg. El tratamiento continuó hasta la enfermedad progresiva (EP), la muerte o el retiro del paciente. Al inicio del estudio, 373 pacientes (55,8 %) presentaban enfermedad visceral y 180 (26,9 %) enfermedad solo ósea. Un total de 169 pacientes (25,3%) tenían resistencia primaria a Terapia endocrina y 18 (2,7%) tenían enfermedad localmente avanzada; 140 (20,9%) pacientes eran receptores de progesterona negativos. La mayoría de los pacientes ingresaron al estudio después de progresar mientras recibían hormonoterapia anterior (8,8 % de los pacientes progresaron dentro de los 12

meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante). En el corte de datos, 170 pacientes (38,1 %) en el brazo de Abemaciclib frente a 45 (20,2 %) en el brazo de placebo seguían recibiendo el fármaco del estudio. Los pacientes en el brazo de Abemaciclib recibieron una mediana de 15 ciclos en comparación con nueve ciclos en el brazo de control. Los pacientes que recibieron 200 mg de Abemaciclib antes de la enmienda de reducción de dosis obligatoria (n = 121; 27,4 %) recibieron una mediana de 34 días de fármaco antes de la reducción de dosis o la suspensión. Las intensidades de dosis fueron de 273,1 mg/d en el brazo de Abemaciclib en comparación con 298,2 mg/d en el brazo de placebo. Abemaciclib más Fulvestrant prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con Fulvestrant solo (mediana, 16,4 frente a 9,3 meses; índice de riesgo, 0,553; IC del 95 %, 0,449 a 0,681; P < 0,001). En pacientes con enfermedad medible, Abemaciclib más Fulvestrant logró una tasa de respuesta objetiva del 48,1 por ciento (IC del 95 %, del 42,6 % al 53,6 %) en comparación con el 21,3 por ciento (IC del 95 %, del 15,1 % al 27,6 %) en el grupo de control. Abemaciclib se interrumpió por eventos adversos en 70 pacientes (15,9 %) frente a siete pacientes (3,1 %) en el grupo de placebo. La dosis de Abemaciclib se redujo debido a eventos adversos en 189 pacientes (42,9 %) en comparación con tres (1,3 %) que recibieron placebo. Abemaciclib se interrumpió debido a EA en 229 pacientes (51,9 %) y en 26 pacientes (11,7 %) en el brazo de placebo.

IV.1.8.2 MONARCH 3

En el ensayo MONARCH 3, Es un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego de Abemaciclib o placebo más un inhibidor de aromatasa no esteroideo (anastrozol o letrozol a elección del médico) en mujeres con cáncer de mama avanzado positivo para receptores hormonales positivos y negativo para factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico humano. Las mujeres posmenopáusicas elegibles tenían 18 años o más con cáncer de mama recidivante locorregional

probado localmente que no era susceptible de resección quirúrgica o radioterapia con intención curativa o enfermedad metastásica. Los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible o una enfermedad ósea no medible (blástica, lítica o mixta) según lo definido por los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1 y no deben haber recibido terapia sistémica para la enfermedad avanzada. Se permitió la terapia endocrina en el entorno neoadyuvante o adyuvante si el paciente tenía un intervalo libre de enfermedad > 12 meses desde la finalización de la terapia endocrina. Los pacientes debían tener una función orgánica adecuada y un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de ≤ 1 . Los criterios de exclusión incluyeron la presencia de crisis visceral, diseminación linfangítica o carcinomatosis leptomeníngea; cáncer de mama inflamatorio; evidencia o antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central; o tratamiento previo con everolimus o un inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.

El análisis intermedio se produjo después de 194 eventos de supervivencia sin progresión (108 [32,9 %] en el brazo de abemaciclib y 86 [52,1 %] en el brazo de placebo). La mediana de seguimiento fue de 17,8 meses. MONARCH 3 cumplió su criterio principal de valoración con un índice de riesgo de supervivencia libre de progresión evaluado por el investigador observado de 0,54 (IC del 95 %, 0,41 a 0,72; $P = 0,000021$). La mediana no se alcanzó en el brazo de Abemaciclib y fue de 14,7 meses en el brazo de placebo. Se observaron resultados consistentes de supervivencia libre de progresión (cociente de riesgos instantáneos, 0,51; IC del 95 %, 0,36 a 0,72) mediante una revisión central independiente. La tasa de respuesta objetiva alcanzada por los pacientes fue del 48,2 por ciento (IC del 95 %, 42,8 % a 53,6 %) en el brazo de Abemaciclib y del 34,5 % (IC del 95 %, 27,3 % a 41,8 %) en el brazo de placebo ($P = 0,002$; Tabla 2). De estos respondedores, 101 (63,9 %) en el brazo de Abemaciclib y 34 (59,6 %) en el brazo de placebo continuaban con el tratamiento en el momento del análisis. En pacientes con enfermedad medible, la tasa de respuesta objetiva fue

del 59,2 por ciento (IC del 95 %, 53,3 % a 65,1 %) en el brazo de Abemaciclib y del 43,8 por ciento (IC del 95 %, 35,3 % a 52,4 %) en el brazo de placebo (P= .004). En la población con intención de tratar, el beneficio clínico se logró en un 78,0 por ciento (95 % IC, 73,6 % a 82,5 %) en el brazo de abemaciclib versus 71,5 por ciento (95 % IC, 64,6 % a 78,4 %) en el brazo de placebo. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó en el brazo de Abemaciclib y fue de 14,1 meses en el brazo de placebo. En los análisis exploratorios de subgrupos, los cocientes de riesgos instantáneos para el brazo de Abemaciclib frente al brazo de placebo fueron consistentes en todos los subgrupos en relación con el pronóstico y la sensibilidad endocrina (intervalo sin tratamiento, sitio metastásico). Para los pacientes en el brazo de control, fue notable que los pacientes con factores pronósticos adversos, como un intervalo sin tratamiento < 36 meses (mediana de supervivencia libre de progresión, 9,0 meses) o metástasis hepáticas (mediana de supervivencia libre de progresión, 7,2 meses) exhibieron relativamente progresión rápida. Por el contrario, los pacientes con factores de buen pronóstico, como un intervalo libre de tratamiento > 36 meses o enfermedad solo ósea, tuvieron una supervivencia libre de progresión más larga con placebo más inhibidor de aromatasa no esteroideo (mediana no alcanzada para ambos grupos). Es de destacar que los pacientes con un intervalo corto sin tratamiento o metástasis hepáticas se beneficiaron sustancialmente de la adición de Abemaciclib. En el brazo de Abemaciclib, la diarrea fue el efecto adverso más frecuente (81,3 %), pero fue principalmente de grado 1 (44,6 %). Al comparar Abemaciclib y placebo, los eventos adversos de grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia (21,1 % frente a 1,2 %), diarrea (9,5 % frente a 1,2 %) y leucopenia (7,6 % frente a 0,6 %)⁵¹.

IV.1.8.3 MONARCH 1

Por otro lado en el MONARCH 1, Fue un estudio abierto de fase 2 de un solo brazo de Abemaciclib como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos/ factor 2 de receptor de crecimiento epidérmico .Todos los pacientes tenían enfermedad medible al ingresar al estudio, según lo requiere el protocolo (RECIST v1.1). La mayoría (90,2%) de los pacientes tenían enfermedad visceral y el 50,8 por ciento de los pacientes tenían 3 o más sitios metastásicos; los sitios más comunes de metástasis fueron el hígado y el hueso. En el entorno metastásico, los pacientes habían recibido una mediana de 3 (rango 1 a 8) líneas previas de terapia sistémica, incluida una mediana de 1 (1 a 3) líneas de quimioterapia y 2 (1 a 6) líneas de terapia endocrina. Los pacientes fueron seguidos hasta la muerte o la finalización general del estudio a los 18 meses después de la inscripción del último paciente. Los pacientes en la terapia del estudio que continuaron experimentando un beneficio clínico después de la finalización del estudio podrían continuar recibiendo la terapia del estudio hasta que se cumpliera uno de los criterios para la interrupción. Los criterios de inclusión adicionales incluyeron: función adecuada de los órganos, enfermedad medible según RECIST v1.1 y un estado funcional de 0/1. Los pacientes deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa y haber recibido tratamiento previo con al menos dos regímenes de quimioterapia, de los cuales al menos uno pero no más de dos se habían administrado en el entorno metastásico; un régimen debe haber incluido un taxano ya sea en el entorno adyuvante o en el entorno de enfermedad metastásica. Los criterios de exclusión clave incluyeron tratamiento previo con inhibidores de CDK4 y CDK6; cirugía mayor dentro de los 14 días; tratamiento con un agente en investigación dentro de los 14 o 21 días de la dosis inicial del fármaco del estudio para agentes no mielosupresores o mielosupresores, respectivamente; evidencia o antecedentes de metástasis en el sistema nervioso central (se requirió detección de metástasis cerebrales); y antecedentes de cualquier otro cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma o carcinoma in situ

del cuello uterino), a menos que esté en remisión completa sin tratamiento durante ≥ 3 años.

Abemaciclib 200 mg se administró por vía oral en un programa continuo cada 12 (+/-2) horas (Q12H) en los días 1 a 28 de un ciclo de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad y/o toxicidad inaceptable. Abemaciclib demostró actividad como agente único en 26/132 pacientes que lograron una respuesta parcial confirmada para una tasa de respuesta objetiva del 19,7 por ciento (IC del 95 %: 13,3, 27,5; 15 % no excluido); no se observaron respuesta completa. De los 26 respuesta parcial, 12 (46,2 %) pacientes habían recibido al menos 2 quimioterapias previas en el entorno metastásico, 24 (92,3 %) tenían enfermedad visceral y 12 (46,2 %) tenían ≥ 3 sitios metastásicos. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 3,7 meses con una mediana de duración de respuesta de 8,6 meses (IC del 95 %: 5,8–10,2); la probabilidad de una respuesta de al menos 6 meses fue del 70,4 por ciento y de al menos 12 meses fue del 28,2 por ciento. No hubo características de los pacientes, incluidos los datos demográficos iniciales y las terapias anteriores recibidas, que distinguieran a los pacientes que progresaron rápidamente con la terapia de los que no (datos no mostrados)⁵².

IV.1.9. Comparación con estudios de vida real.

Como parte de los estudios de vida real en octubre de 2022 se publicó KARMA, un ensayo australiano, que se convirtió en el primer estudio del mundo real, desarrollado junto con un Programa de acceso a medicamentos, para informar los resultados del tratamiento de primera línea con Ribociclib e inhibidor de Aromatasa. El estudio encontró tasas similares de reducción de la dosis (56 %) e interrupción del tratamiento (11 %) debido a la toxicidad en comparación con MONALEESA2. Esta cohorte del registro del mundo real tuvo una mediana de duración del tratamiento más prolongada (24,5 frente a 20,2 meses) y una

supervivencia libre de progresión superior (>36,5 frente a 25,3 meses) en comparación con MONALEESA-2 ⁴⁹.

En mayo del presente año se publicó un ensayo de vida real donde se evaluó Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib en una comparación directa del tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico con receptor endocrino positivo, se seleccionaron 206 pacientes identificados y seguidos retrospectivamente durante 42 meses. La mediana de seguimiento fue de 27.64 meses. La mediana de edad en el momento de inicio de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 fue de 60,9 años. Todas las pacientes eran mujeres y la mayoría (80.6%) menopáusicas. Del total de pacientes 27.2 por ciento presentaron enfermedad metastásica de novo, mientras que 72.8 por ciento presentaron recurrencias. 56.3 por ciento tenían metástasis viscerales y 29.1 por ciento enfermedad ósea, 37.9 por ciento tenían fenotipo Luminal A y 55.3 por ciento Luminal B. De la población estudiada 37.9 por ciento fueron endocrinorresistentes, 25.6 por ciento presentaron resistencia primaria y 74.4 por ciento resistencia secundaria. Se demostró supervivencia libre de progresión de 35.61 meses; los pacientes tratados con Palbociclib tenían un riesgo de progresión 2,57 veces mayor en comparación con los pacientes tratados con Abemaciclib, mientras que los pacientes tratados Ribociclib tenían un riesgo de progresión de 3,37 veces mayor en comparación con los pacientes tratados con Abemaciclib. La tasa de respuesta global fue de 45,1 por ciento. La mayoría de los pacientes quedaron en enfermedad estable 42,7 por ciento, respuesta parcial 34.5 por ciento. La supervivencia libre de progresión fue de 39,49 meses con Abemaciclib; 30,3 meses con Palbociclib y 31,14 meses con Ribociclib.⁵³

De igual forma, Fernández y colaboradores, en el año 2022, publicaron un estudio de vida real, cuyo propósito de este estudio fue evaluar el perfil de seguridad y el manejo de las eventos adversos presentados con Ribociclib para el tratamiento de cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo. El objetivo

secundario fue proporcionar la efectividad real de este tratamiento (medida con la supervivencia libre de progresión y confirmar la hipótesis de que las reducciones de dosis no están relacionadas con la progresión de la enfermedad).

El evento adverso más común fue la neutropenia de cualquier grado, documentada en 37 de 53 pacientes (69,8 %) durante el curso del tratamiento. Al final del período de seguimiento, la mediana general de supervivencia libre de progresión con el tratamiento con Ribociclib fue de 27,3 meses (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 20,8–71,8 meses). En total, 50 pacientes (94,4 %) iniciaron Ribociclib a una dosis de 600 mg, 28 pacientes (58 %) requirieron reducciones de dosis. La supervivencia libre de progresión de los pacientes que recibieron Ribociclib como tratamiento de primera línea fue de 28 (Intervalo de confianza del 95 por ciento).⁵⁴

Otras investigaciones han tratado de esclarecer las diferencias entre los diferentes inhibidores, tal es el caso de Qureshi y colaboradores, en cuya publicación se señala que inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 como Palbociclib, Ribociclib y Abemaciclib han mejorado el pronóstico del cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo al combatir la resistencia observada con la terapia endocrina tradicional. Los inhibidores comparten el mismo mecanismo de acción primario, pero tienen diferencias farmacológicas considerables. Es posible que estas diferencias puedan desempeñar un papel en la forma en que combaten la resistencia, pero es posible que se necesite más investigación para determinar los mecanismos específicos involucrados. Existen diferencias entre los tres agentes aprobados que pueden explicar las diferencias observadas en escenarios clínicos únicos. Sin embargo, no está claro en esta página cuáles son esas diferencias específicas. En dicha investigación no está claro si la diferencia observada en los estudios adyuvantes de Palbociclib y Abemaciclib se debió a diferencias intrínsecas entre los fármacos o diferencias en la población de estudio. Por lo tanto, es posible que se necesite más investigación para determinar sus diferencias específicas en términos de eficacia

clínica. Además se demuestra que los inhibidores quinasas dependientes de ciclinas 4/6 mejoran la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general cuando se usan en combinación con terapia hormonal en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos. Sin embargo, aún no está esclarecido si los inhibidores de pueden usarse en combinación con otras terapias dirigidas para el tratamiento del cáncer de mama⁵⁵.

Basile *et al.* mencionan en una publicación que « definir la mejor estrategia de tratamiento para la primera y segunda línea es crucial para el cáncer de mama luminal metastásico ». De igual forma, señalan que una necesidad crítica es mejorar la caracterización de la resistencia a la terapia endocrina y los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, como alteraciones genéticas, epigenéticas de receptor 1 de estrógeno (ESR1), pérdida de Retinoblastoma para anticipar la progresión clínica y guiar las líneas de tratamiento posteriores.

El estudio observacional , multicéntrico, retrospectivo evaluó una serie de casos de 717 pacientes con cáncer de mama luminal metastásico . Dentro de la información obtenida se encontraban las características clinicopatológicas, el tratamiento de la enfermedad metastásica. El objetivo primario del estudio era evaluar el impacto de la primera y segunda línea de tratamiento en términos de supervivencia libre de progresión, supervivencia luego de progresión tras la primera línea, y la supervivencia global en relación a el tipo de tratamiento recibido (quimioterapia, hormonoterapia monodroga, y la combinación de la hormonoterapia con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6). En la primera línea, los pacientes fueron tratados con terapia endocrina (49%), quimioterapia (QT) (31%) y terapia endocrina más inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 (20%) mientras que, en la 2da línea , el 33 por ciento recibió terapia endocrina, el 33 por ciento quimioterapia y el 8 por ciento la combinación. Por análisis multivariante ,la primera línea con la combinación mostró una mejor mediana de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Además, en segunda línea los inhibidores de ciclinas más terapia

endocrina, demostró una mejor mediana en la segunda supervivencia libre de progresión en comparación con terapia endocrina más quimioterapia. En particular, la combinación resultó en un mediana de supervivencia libre de progresión más alto que la combinación en segunda línea. En segundo lugar, en primera línea la combinación seguida de quimioterapia tuvo peor supervivencia global en comparación con el la combinación en primera línea seguida de terapia endocrina⁵⁸.

IV.1.10. Elección de terapia frente a crisis visceral.

En el consenso de San Antonio en cáncer de mama de 2023 (SABCS) se dieron a conocer los primeros resultados del ensayo RIGHT. Sabiendo que el cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales y negativo para HER2, el tratamiento inicial a menudo consiste en terapia endocrina más un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 4/6, pero se ha preferido la quimioterapia para metástasis viscerales extensas. En dicho 222 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama agresivo, receptor hormonal positivo y factor 2 de receptor epidérmico humano (la mitad de las cuales tenía crisis viscerales), el tratamiento inicial con terapia endocrina más Ribociclib mejoró la supervivencia libre de progresión en relación con la quimioterapia combinada (24 versus 12 meses), con mejor tolerabilidad. El tiempo hasta la respuesta del tumor fue de 4,9 frente a 3,2 meses, respectivamente.⁵⁶

La revisión sistemática de la literatura encontró que los inhibidores de CDK4/6 son tratamientos efectivos y seguros para pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico HR+/HER2-, de acuerdo con los resultados observados en los ensayos clínicos. Los estudios de evidencia del mundo real sobre los inhibidores de CDK4/6 en el cáncer de mama avanzado/metastásico receptores hormonales positivos/ HER2 negativo son consistentes con los resultados observados en los ensayos clínicos. No obstante, hay varias lagunas

de datos importantes en la evidencia real actual sobre los inhibidores de CDK4/6 en el cáncer de mama avanzado/metastásico. Por ejemplo, la mayoría de los datos procedían de estudios realizados en los estados Unidos de Norteamérica; hubo relativamente pocos estudios de otras regiones e incluida evidencia limitada de países asiáticos. Además, había información limitada disponible para grupos de pacientes que no estaban bien representados en ensayos controlados aleatorios como los ancianos (p. ej., mayores de 65 años), pacientes con una puntuación ECOG de ≥ 2 o pacientes con enfermedad cerebral o visceral.⁵⁷

IV.1.11. Generalidades de cáncer de mama

El cáncer de mama, es una enfermedad heterogénea que se clasifica en varias subtipos moleculares, dependiendo de la presencia de receptores específicos de la superficie celular, incluido el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los cánceres de mama Luminal A son receptor de estrógeno positivo y receptor de progesterona positivo (mayor a un 30 por ciento) pero receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Luminal B son receptores de estrógenos positivos y / o receptores de progesterona positivo y, a veces, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano positivo. Estos tumores tienen un índice proliferativo más alto y son más agresivos. El cáncer de mama receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano sobreexpresado son receptores hormonales positivos. Este subtipo generalmente se presenta a una edad más joven con un grado de tumor más pobre y compromiso de los ganglios linfáticos. Alrededor del 20 por ciento de los las neoplasias malignas mamarias son triples negativos (TNBC) o de tipo basal, es decir, con los marcadores descritos negativos. Estos tumores a menudo son agresivos, tienen peor pronóstico y carecen de terapias específicas.⁵⁹

IV.1.12. Factores de Riesgo

El cáncer de mama se encuentra con mayor frecuencia en mujeres alrededor de la menopausia. Es significativamente menos frecuente en mujeres menores de 45 años. El análisis de los coeficientes de morbilidad para la población polaca ha indicado un aumento lineal en el grupo de mujeres de entre 40 y 59 años, luego alcanza una meseta con una ligera tendencia a la disminución en las mujeres de 70 años o más. Se puede observar una correlación muy interesante entre la edad en que se diagnostica la enfermedad neoplásica y la expresión del receptor de estrógenos que se encuentra en el tejido tumoral examinado.

IV.1.12.1. Raza.

Utilizando datos de registros de cáncer basados en la población afiliados al Programa Nacional de Registros de Cáncer, la tasa de cáncer de mama recién diagnosticado (por 100,000 mujeres) fue de 124 y 122 para las mujeres blancas y negras, respectivamente. Lo que demuestra que hay mayor riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres de raza blanca. A pesar de esto, las mujeres de raza negra presentaron con mayor frecuencia enfermedad regional o avanzada (46 frente a 36 por ciento) y tuvieron una tasa de mortalidad específica por cáncer de mama 41 por ciento más alta (30 frente a 21 muertes por cada 100,000 mujeres).⁶⁰

IV.1.12.2. Obesidad y régimen alimenticios.

La obesidad (definida como IMC ≥ 30 kg / m²) se asocia con un aumento general de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama asociado con el índice de masa corporal difiere según la condición de la

menopausia. El exceso de peso está asociado con un mayor riesgo de múltiples tipos de cáncer. Se estimó que el sobrepeso y la obesidad causaron el 40 por ciento de todos los cánceres en los Estados Unidos en 2014. Además, la obesidad y el sobrepeso pueden aumentar la probabilidad de morir de cáncer. Los mecanismos que contribuyen a una mayor incidencia y mortalidad por cáncer pueden incluir alteraciones en el metabolismo de las hormonas sexuales, niveles de insulina y factor de crecimiento similar a la insulina, y vías de adipocinas.

La dieta representa el 30–35 por ciento de los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de cáncer. Algunos alimentos y patrones dietéticos se han relacionado con el riesgo de varios tipos de neoplasias malignas. Existe una relación directa entre una dieta poco saludable y el aumento de riesgo de desarrollar cáncer. Por esta razón, un buen estado nutricional basado en una dieta equilibrada constituye uno de los principales factores preventivos de algunos tumores malignos. El riesgo de cáncer de colon derivado de la ingesta de carne está influenciado tanto por la ingesta total como por su frecuencia.

La asociación entre un índice de masa corporal más alto y el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico puede explicarse por los niveles más altos de estrógenos resultantes de la conversión periférica de precursores de estrógenos (del tejido adiposo) a estrógenos. Argumentando por este mecanismo, hay datos que sugieren que, incluso entre las mujeres con un índice de masa corporal normal, un mayor porcentaje de grasa corporal se asocia con un riesgo elevado de cáncer de mama, particularmente cáncer de mama con receptores hormonales positivos.⁶¹

IV.1.12.3. Nivel de Estrógenos.

Los altos niveles de estrógenos endógenos aumentan el riesgo de cáncer de mama (particularmente cáncer de mama con receptores hormonales positivos) tanto en mujeres posmenopáusicas como premenopáusicas. Para las

mujeres posmenopáusicas, la correlación entre un mayor riesgo de cáncer de mama y el aumento de los niveles hormonales ha sido constante. En un análisis de grupo de una data de 7 estudios, incluidas 767 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y 1699 controles pareados, las concentraciones de estradiol, estradiol libre calculado, estrona y androstenediona, sulfato de deshidroepiandrosterona y testosterona se asociaron positivamente con el riesgo de cáncer de mama. Las concentraciones de progesterona en fase lútea y testosterona libre calculada no se asociaron significativamente con dicho riesgo.⁶²

IV.1.12.4. Factores reproductivos.

IV.1.12.4.1 Menarquia temprana o menopausia posterior:

La edad temprana en la menarquia se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. Las mujeres con menarquia a los 15 años de edad o después tenían menos probabilidades de desarrollar cáncer de mama positivo para el receptor de Estrógeno / progesterona en comparación con las mujeres que experimentaron menarquia antes de los 13 años. En un estudio, por cada retraso de 1 año en el inicio de la menarquia, hubo una reducción del 5 por ciento en el riesgo de cáncer de mama. Además, la edad avanzada en la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama.⁶³

IV.1.12.4.2. Nuliparidad y multiparidad:

Las mujeres nulíparas tienen un mayor riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que han tenido hijos, la paridad confiere un efecto protector décadas después del parto. Varios estudios epidemiológicos sugieren

que la infertilidad debida a trastornos anovulatorios disminuye el riesgo de cáncer de mama. El riesgo para una mujer nulípara era similar al de una mujer con un primer parto a término a los 35 años. Se ha propuesto que la diferenciación celular completa, que ocurre en la glándula durante y después del embarazo, protege al órgano del desarrollo del cáncer de mama.

IV.1.12.4.3. Aumento de la edad en el primer embarazo.

Las mujeres que se embarazan más adelante en la vida tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. En un estudio publicado en el año la incidencia acumulada de cáncer de mama (hasta los 70 años) fue un 20 por ciento menor, un 10 por ciento menor y un 5 por ciento mayor entre las mujeres que dieron a luz a su primer hijo 20, 25 o 35 años, respectivamente. El riesgo para una mujer nulípara era similar al de una mujer con un primer parto a término a los 35 años. Se ha propuesto que la diferenciación celular completa, que ocurre en la glándula durante y después del embarazo, protege a la misma del desarrollo del cáncer. Una edad posterior al primer nacimiento puede conferir un mayor riesgo que la nuliparidad debido a la estimulación proliferativa adicional que se aplica a las células mamarias que tienen más probabilidades de estar completamente desarrolladas y quizás más propensas al daño celular.⁶⁴

Los datos epidemiológicos acumulados respaldan un efecto doble de los factores reproductivos, incluida la paridad, la edad del primer parto y la lactancia materna, sobre el riesgo de cáncer de mama receptores hormonales positivos y receptores hormonales negativo. Otros factores hormonales también podrían tener diferentes asociaciones por subgrupos moleculares de cáncer de mama. Una revisión sistemática reciente de factores de riesgo de cáncer de mama establecidos y su asociación con el riesgo de cáncer de mama por subtipo molecular definido por receptor de estrógeno, receptor de progesterona y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano concluyó que no había datos

suficientes para sacar conclusiones sobre la heterogeneidad etiológica de otros factores de riesgo. Los antecedentes familiares de cáncer de mama fueron el único factor de riesgo consistentemente asociado con un mayor riesgo de todos los subtipos de cáncer de mama. Los factores de riesgo para el cáncer de mama tipo Luminal A, que representan aproximadamente el 70 por ciento de todos los cánceres de mama, se asemejaron mucho a los del cáncer de mama en general. Se ha adquirido un conocimiento limitado con respecto a los factores de riesgo para cánceres de mama Luminal B triple negativo, debido a su pequeño número. en cualquier estudio individual, y con respecto al valor de HER2 para identificar la heterogeneidad etiológica. Más recientemente, un análisis de vinculación del Registro Danés de Cáncer y una base de datos de paridad encontró posibles interacciones de edad para asociaciones de subtipos de factores de riesgo reproductivos. Para estimar las asociaciones de factores de riesgo con los subtipos moleculares de cáncer de mama con mayor precisión, utilizamos un conjunto de datos armonizados de nueve estudios de cohortes prospectivos en el Consorcio de cohortes del NCI con más de 11 000 casos con subtipos moleculares basados en datos de estado de receptores hormonales de 606 025 participantes del estudio. También examinamos las interacciones de la edad con la paridad y el índice de masa corporal (IMC).⁶⁵

V. HIPÓTESIS

Los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 son eficaces, en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH +) , receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) que

asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período Enero 2017- Junio 2021.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Grupo Etario	Son los grupos de edades de las personas desde el nacimiento hasta	20-29 30-39	Numérica

	el momento del estudio.	40-49 50-59 60-69 70-79 80-89	
Sexo	Es el conjunto de peculiaridades biológicas (fenotípicas y genotípicas) que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Femenino Masculino.	Nominal
Procedencia	Lugar donde nace y crece un individuo.	Provincia. Zona rural. Zona Urbana.	Nominal
ECOG	Escala práctica utilizada para medir el estado funcional de los pacientes oncológicos.	0,1,2,3,4,5	Numérica
Estadaje	Se refiere a la extensión del cáncer basado en el TNM. (Tumor, Node and Metastases) de la AJCC (American Joint Cancer Comitee)	Estadio IA Estadio I B Estadio II A Estadio II B Estadio III A Estadio III B Estadio IIIC Estadio IV	Ordinal
Supervivencia libre de progresión	Periodo de tiempo desde el diagnóstico hasta algún evento considerado como avance de la enfermedad durante el tratamiento.	Meses	De razón
Supervivencia global	Período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento hasta la muerte.	Meses	De Razón
Tipo de respuesta	Valoración objetiva de la respuesta a un tratamiento.	-Respuesta completa. -Respuesta	Nominal.

		parcial. -Progresión. -Enfermedad estable.	
Metástasis	Localización de la enfermedad fuera del tumor primario.	-Regional. -A distancia.	Nominal
Toxicidad	Efecto adverso presentado durante el tratamiento oncológico.	-Hematológica. -Gastrointestinal. -Cutánea. -Neurológica. -Económica.	Nominal
Terapia sistémica	Fármaco o combinación de fármacos con efecto en toda la economía del individuo.	-Quimioterapia -Terapia Endocrina	Nominal.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, de tipo descriptivo, transversal de fuente de datos retrospectiva, con el objetivo de establecer la eficacia de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021. (Ver anexo IX.1. Cronograma).

VII.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, de la Liga Dominicana contra el cáncer, localizado en la Avenida Correa y Cidrón # 1, Zona Universitaria, Distrito Nacional, República Dominicana. Delimitado, al norte, por la avenida José Contreras; al sur, por la avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón; al este, por la avenida Santo Tomás de Aquino; al oeste, por la calle Lic.



Mapa cartográfico



Vista aérea Instituto Oncológico Dr. Heriberto Pieter

Rafa
el
Augu
sto
Sánc
hez
Rave
lo.
(Ver
map
a
carto

gráfico y vista aérea)

VII.3. Universo

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que acudieron a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

VII.4. Muestra

Estuvo constituida por 39 pacientes con cáncer de mama metastásico, receptores hormonales positivos (RH+), receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) en tratamiento oncológico con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 período enero 2017- junio 2021, los mismos fueron seleccionados por medio de un muestreo no probabilístico de tipo intencional.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Ambos sexos.
- Patología confirmada de cáncer de mama subtipo molecular RH +/- HER2 -, estadio IV por reciente diagnóstico ó por enfermedad recurrente/ progresiva en

tratamiento con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en pacientes del Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017-junio 2021.

- Pacientes con disponibilidad de aplicación del instrumento de recolección de datos.

VII.5.2. De exclusión

- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Cáncer de mama con estadiaje clínico diferente a EC IV, al momento del estudio
- Cáncer de mama con subtipo molecular diferente a RH +/- HER 2-.
- Cáncer de mama metastásico con tratamiento diferente a inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.
- Expediente clínico no localizable.
- Expediente clínico incompleto.

VII.6. Instrumento de recolección de datos.

La fuente de información son los expedientes clínicos de los pacientes con cáncer de mama metastásico RH +/- HER2- en tratamiento con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 que asistieron al departamento de tumores mamarios, oncología clínica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

Para la recolección de datos se utilizó como instrumento, un formulario, previamente elaborado, con el que se estudiaron las variables Cáncer de mama invasivo, grupo etario, sexo, procedencia, ECOG, estadiaje, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tipo de respuesta, metástasis, toxicidad, terapia sistémica. El mismo constó de 19 preguntas, de las cuáles 13 fueron abiertas y 6 cerradas. El objetivo principal fue obtener información sobre el

tratamiento con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 a través de los expedientes clínicos de los pacientes (Ver Anexo IX. 2. Instrumento de recolección de datos).

VII.7. Procedimiento

Se remitió una carta dirigida a la Dra. Rosa Haydee Vassallo, en ese momento, sub directora médico- técnico clínica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, con el propósito de obtener autorización para la realización de esta investigación. Posterior a la aprobación, se recibió mediante correo electrónico de parte del Registro de Tumores de la institución vía departamento de Enseñanza; el listado correspondiente a las pacientes con cáncer de mama que asistieron a la consulta en el período comprendido entre 2017-2021. Se visitó el departamento de Enseñanza, en donde se recolectó la información a través de revisión de base de datos, aplicando el instrumento antes descrito. El estudio se realizó entre 2021-2023 (Ver Anexo IX Cronograma). La revisión fue realizada exclusivamente por la investigadora.

VII.8. Tabulación

Los datos recopilados fueron tabulados mediante el programa Microsoft Office Excel 365, los resultados están graficados en columnas de dos y tres entradas y se usó el programa antes mencionado.

VII.9. Análisis

Los datos obtenidos fueron analizados por medio de frecuencia simple.

VII.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁶⁶ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)⁶⁷. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (Registro de Tumores). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informantes identificados durante esta etapa serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio serán manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente trabajo investigativo, tomada en otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

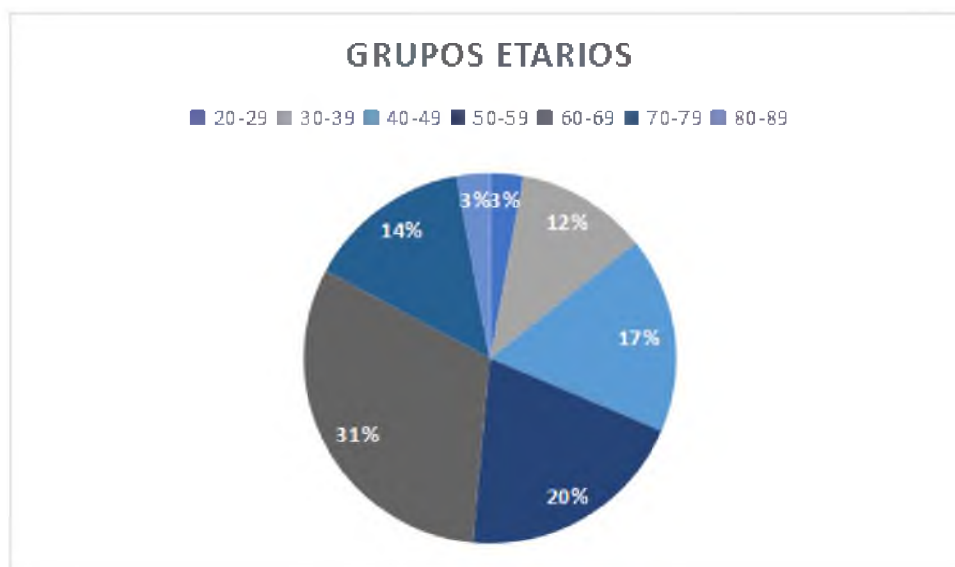
VIII. RESULTADOS.

Tabla No. 1 Distribución por grupos etarios de los pacientes en inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio

Grupos Etarios	Frecuencia
20-29	1
30-39	4
40-49	6
50-59	7
60-69	11
70-79	5
80-89	1

Fuente: Expedientes clínicos

Gráfico No. 1. Un 31 % de las pacientes tiene una edad comprendida entre los 60-69 años de edad, seguido de un 20 % de las pacientes con edades comprendidas entre los 50-59 años de edad.



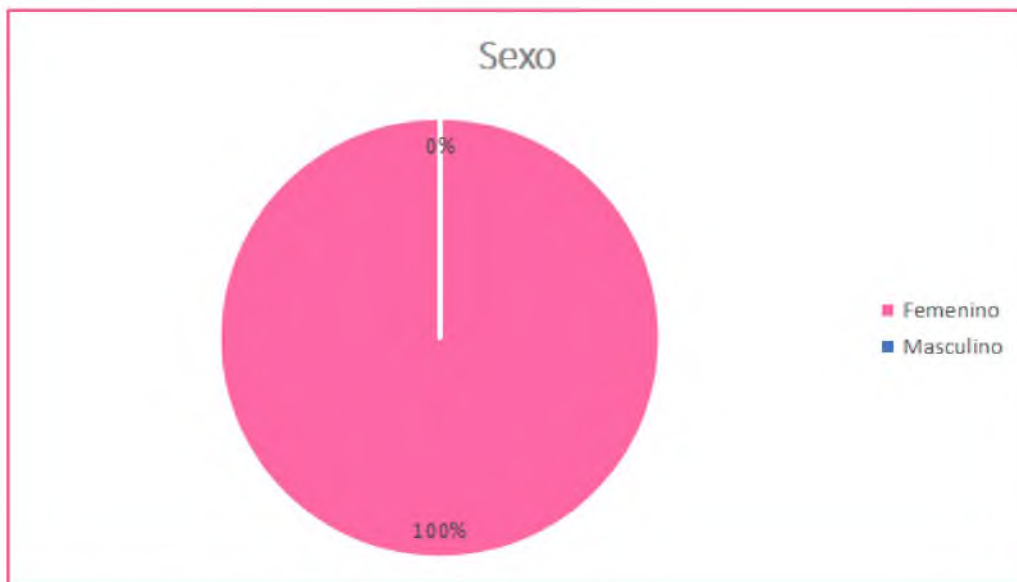
Fuente : Tabla No. 1

Tabla No. 2 Distribución por sexo de los pacientes en inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Género	Frecuencia
Femenino	39
Masculino	0

Fuente : Expedientes clínicos.

Gráfico No. 2 El 100 % de las pacientes son de sexo femenino.



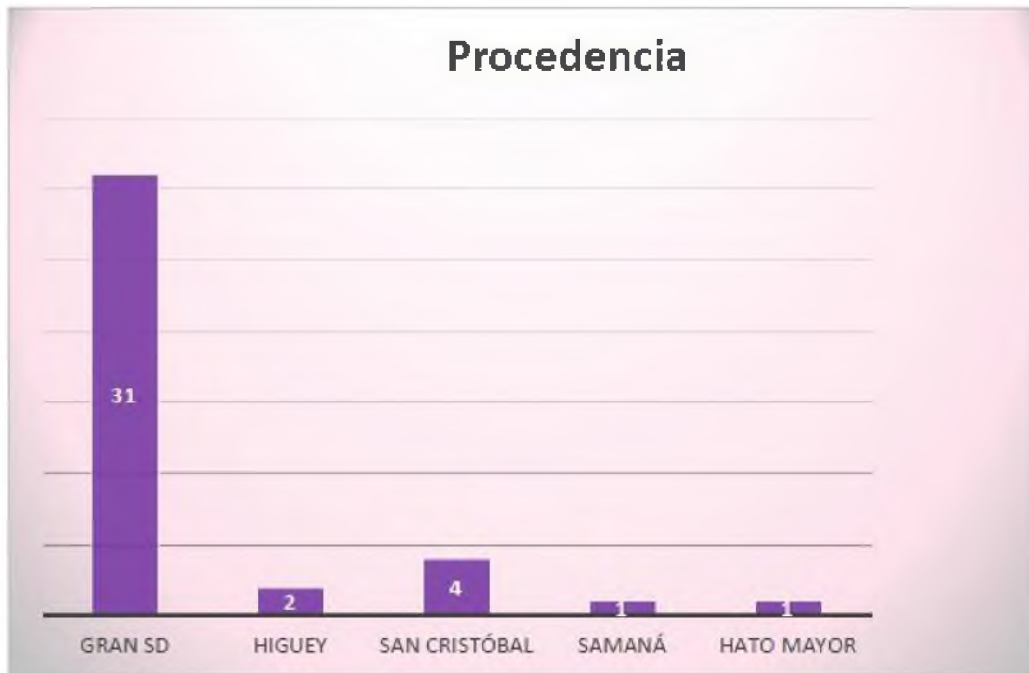
Fuente : Tabla No. 2.

Tabla No. 3 Distribución por procedencia de los pacientes en inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Provincia	Procedencia	%
Gran SD	31	79.48%
Higüey	2	5.12%
San Cristóbal	4	10.25%
Samaná	1	2.56%
Hato Mayor	1	2.56%
Total	39	100%

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico No. 3 El 79.48 % de las pacientes provienen de la provincia de Gran Santo Domingo.



Fuente: Tabla No. 3.

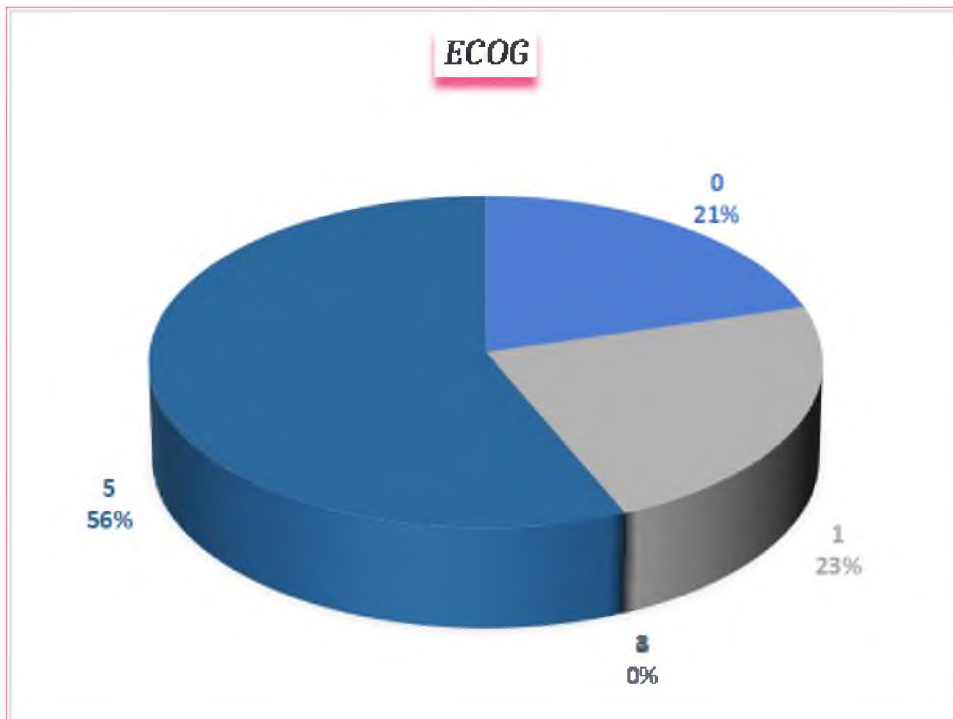
Tabla No. 4 Distribución por ECOG de los pacientes en inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero

ECOG actual	Frecuencia	Porcentaje (%)
0	8	20.51%
1	9	23.76%
2	0	0%
3	0	0%
4	0	0%
5	22	56.41%
Total	39	100%

2017- junio 2021.

Fuente: Expedientes Clínicos.

Gráfico No. 4 Un total de 44.27 % continúan vivos en la actualidad con ECOG que corresponden que a 0 y 1 (8 y 9 pacientes respectivamente).



Fuente Tabla No.4

Tabla No. 5. Distribución de pacientes de acuerdo al tratamiento sistémico recibido previamente a cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Estadíos	A/C Sec. T y CBDP	A/C Sec. T y CBDP Gemcitabina	Total
III B	66.67	33.33	3
III A	100	0	1
Neoadyuvancia	A/C sec T		
Adyuvancia	CBDP monodroga ó CBDP Gemcitabina.		

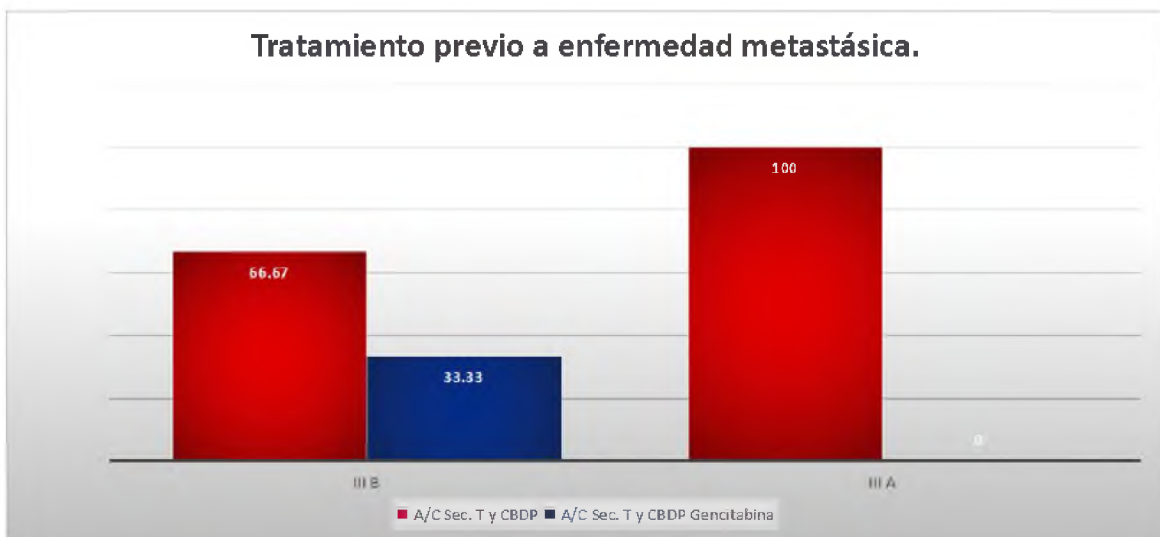
Fuente : Expedientes clínicos.

A/C sec T: Doxorubicina más ciclofosfamida secuenciado de taxanos.(Paclitaxel)

CBDP : Carboplatino monodroga

CBDP Gemcitabina: Carboplatino / gemcitabina

Gráfico No. 5. Un total de 8% de las pacientes tenían EC inicial III y luego experimentaron progresión de enfermedad. Un total de 3 pacientes (7.69 %) fueron clasificados como estadio clínico III B y luego experimentaron progresión de la enfermedad. Un paciente (1%) era estadio clínico III A y luego experimentó progresión de la enfermedad. En el EC III B 66.67% recibieron neoadyuvancia con A/C secuenciado de T y en adyuvancia carboplatino monodroga, mientras un 33.33 % de los pacientes recibió igual neoadyuvancia y carboplatino más gemcitabina en adyuvancia.



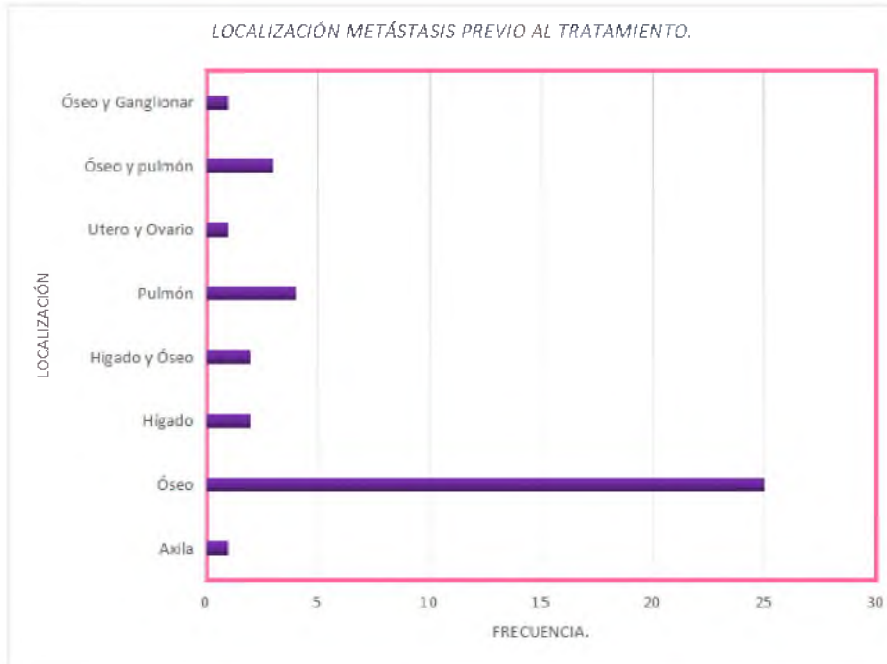
Fuente : Tabla No. 5.

Tabla No. 6. Localización de metástasis previo a inicio de tratamiento para enfermedad metastásica en pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Localización	Frecuencia	%
Axila	1	2.56%
Óseo	25	64.10%
Hígado	2	5.12%
Hígado y Óseo	2	5.12%
Pulmón	4	10.25%
Utero y Ovario	1	2.56%
Óseo y pulmón	3	8.33%
Óseo y Gangliónar	1	2.56%
Total	39	100%

Fuente : Expedientes clínicos

Gráfico No. 6 Un número de 25 pacientes lo que equivale a un 64.10% tienen metástasis únicamente en hueso previo al inicio de primera línea de tratamiento.



Fuente :
Tabla No.6.

Tabla No. 7 Localizaciones de segundas metástasis en relación a primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

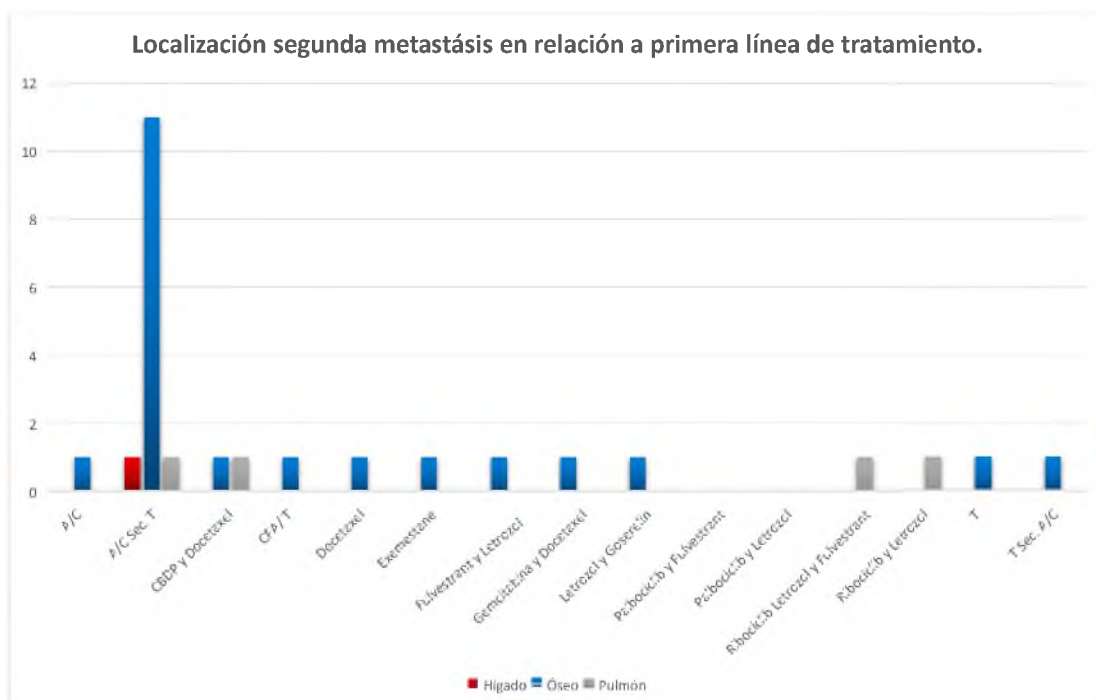
Primera línea	Hígado	Óseo	Pulmón
<i>A/C</i>	0	1	0
<i>A/C Sec. T</i>	1	11	1
<i>CBDP y Docetaxel</i>	0	1	1
<i>CFA/T</i>	0	1	0
<i>Docetaxel</i>	0	1	0
<i>Exemestane</i>	0	1	0
<i>Fulvestrant y Letrozol</i>	0	1	0
<i>Gemcitabina y Docetaxel</i>	0	1	0
<i>Letrozol y Goserelin</i>	0	1	0
<i>Palbociclib y Fulvestrant</i>	0	0	0
<i>Palbociclib y Letrozol</i>	0	0	0
<i>Ribociclib Letrozol y Fulvestrant</i>	0	0	1
<i>Ribociclib y Letrozol</i>	0	0	1
<i>T</i>	0	1	0
<i>T Sec. A/C</i>	0	1	0
TOTALES	1	21	4

Fuente:
Expedientes
clínicos.

A/C sec T: Doxorubicina más ciclofosfamida secuenciado de taxanos.(Paclitaxel)

CBDP y Docetaxel : Carboplatino y Docetaxel

Gráfico No. 7 Un total de 26 pacientes (66.66 %) que recibieron una primera línea de tratamiento, experimentaron progresiones a hueso, hígado y pulmón. Un total de 21 pacientes experimentaron progresión ósea como principal localización de metástasis, de los cuales, 11 pacientes habían recibido A/C sec. T. El paciente con progresión hepática recibió A/C sec. T. Dos pacientes que recibieron Ribociclib más fulvestrant y letrozol experimentó progresión a pulmón.



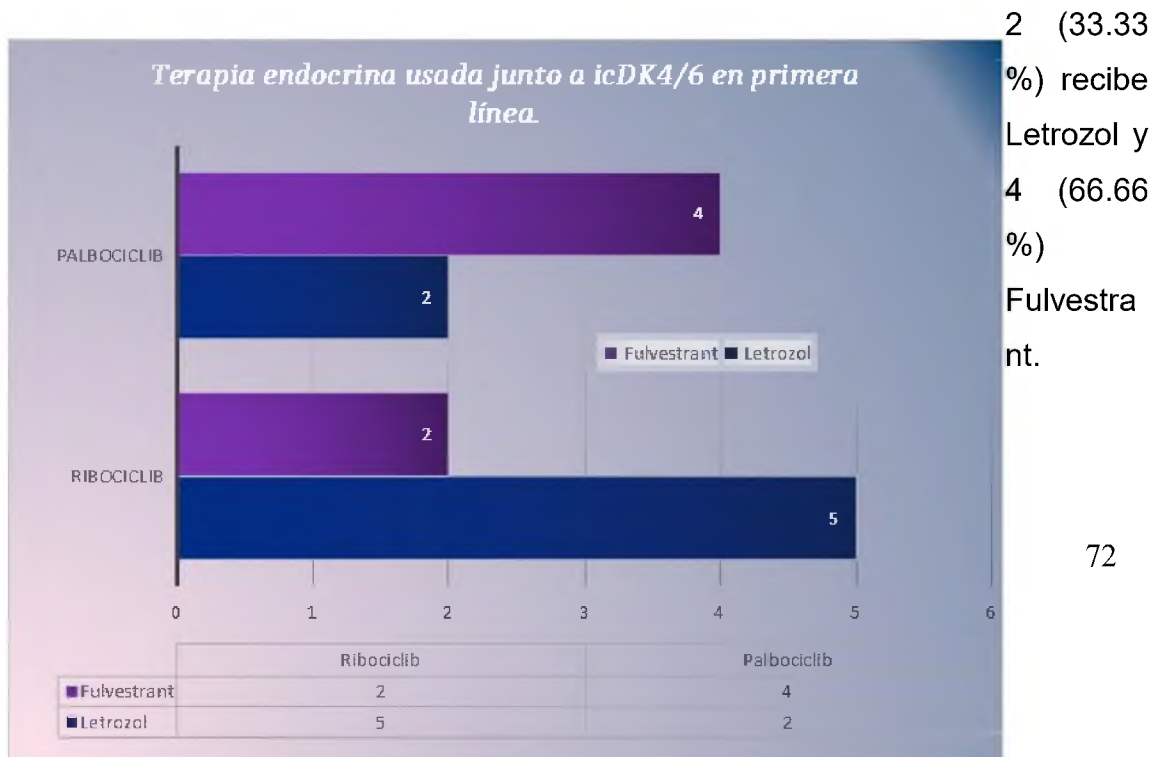
Fuente : Tabla No. 7

Tabla No. 8 Terapia endocrina usada con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

	Inhibidores de ciclinas	Letrozol	Fulvestrant
Fue	Ribociclib	5	2
nte :	Palbociclib	2	4

Expedientes clínicos.

Gráfico No. 8 De 13 (100 %) pacientes que recibieron inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 , 7 (53.84 %) recibieron Ribociclib, de los cuales 5 (71.42 %) tuvieron como terapia endocrina Letrozol y 2 (28.57) Fulvestrant. En el caso de Palbociclib un total de 6 pacientes (46.15%) lo recibieron, de los cuales



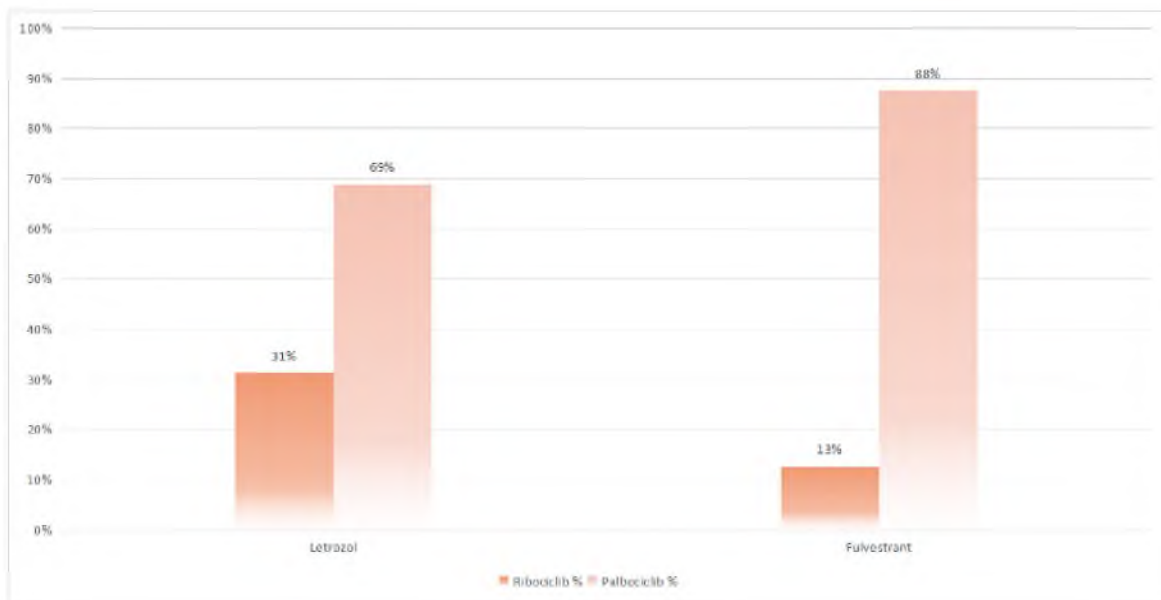
Fuente : Tabla No.8

Tabla No. 9 Terapia endocrina usada con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en segunda línea en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Terapia endocrina	Ribociclib %	Palbociclib %
Letrozol	31%	69%
Fulvestrant	13%	88%

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico No. 9. De un total de 22 (100 %) pacientes que recibieron inhibidor de quinasa dependiente de ciclinas en segunda línea, 16 (72.7%) pacientes recibieron Palbociclib en segunda línea. Un total de 6 pacientes (27.7%) recibió Ribociclib. Letrozol en un 69 % representó la terapia endocrina de elección unido a Palbociclib y 31 % para Ribociclib. Fulvestrant fue la terapia endocrina de elección junto a Ribociclib en un 13 % y en un 88 % para Palbociclib.



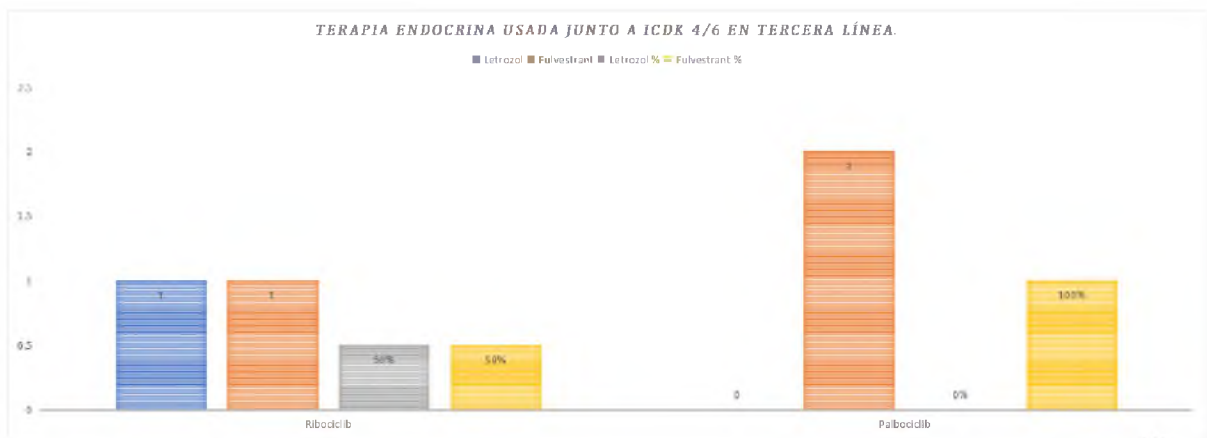
Fuente:Tabla No. 9

Tabla No. 10 Terapia endocrina usada con inhibidor de quinasas dependiente de ciclina 4/6 en tercera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Inhibidores de ciclinas	Letrozol	Fulvestrant	Letrozol %	Fulvestrant %
Ribociclib	1	1	50%	50%
Palbociclib	0	2	0%	100%

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico No. 10 Un total de 4 (10.25%) pacientes recibieron inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en tercera línea. 2 pacientes recibieron Ribociclib , de los cuales un 50 % estuvo con Letrozol y 50 % con Fulvestrant. El 100 % de los pacientes con Palbociclib recibieron Fulvestrant.



Fuente: Tabla No. 10

Tabla No. 11 Tipo de respuesta con los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera, segunda y tercera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

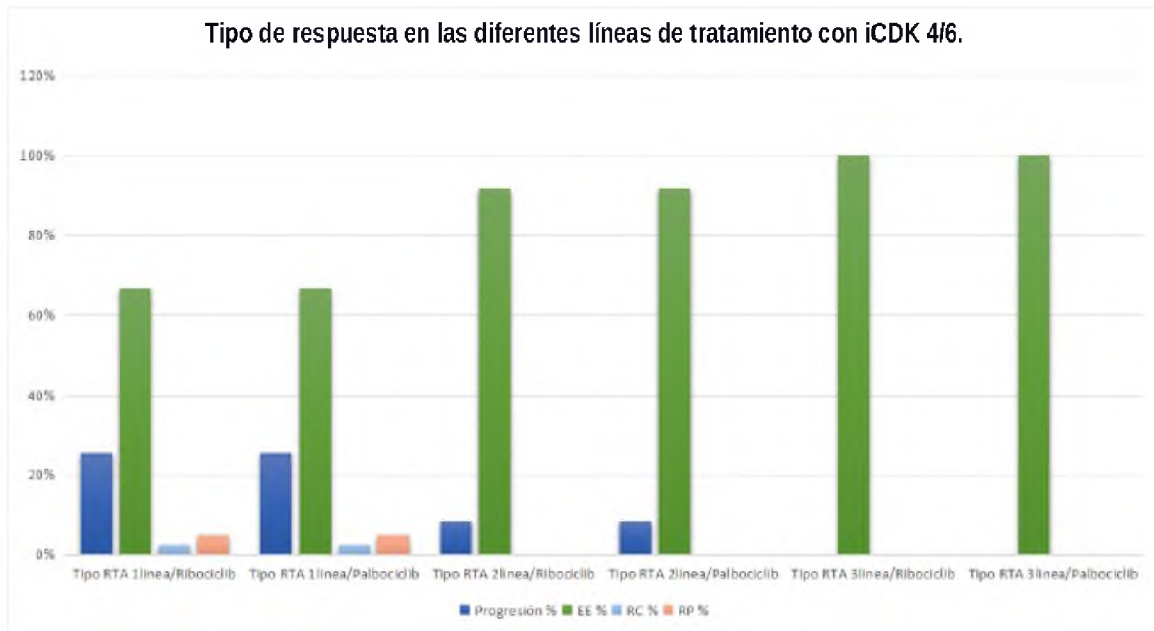
Tipo RTAs/ Inhibidor de ciclinas	Progresión %	EE %	RC %	RP %
Tipo RTA 1línea/ Ribociclib	26%	67%	3%	5%
Tipo RTA 1línea/ Palbociclib	26%	67%	3%	5%
Tipo RTA 2línea/ Ribociclib	8%	92%	0%	0%
Tipo RTA 2línea/ Palbociclib	8%	92%	0%	0%
Tipo RTA 3línea/ Ribociclib	0%	100%	0%	0%
Tipo RTA 3línea/ Palbociclib	0%	100%	0%	0%

Fuente : Expedientes clínicos.

RTA : Respuesta.1línea: Primera línea. 2Línea : Segunda línea . 3 Línea: Tercera línea.

EE: Enfermedad estable. RC: Respuesta completa. RP: Respuesta parcial.

Gráfico No. 11 : La mejor respuesta obtenida con los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera, segunda y tercera línea fue enfermedad estable.



Fuente: Tabla No. 11.

Tabla No.12 Toxicidades presentadas con los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera, segunda y tercera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

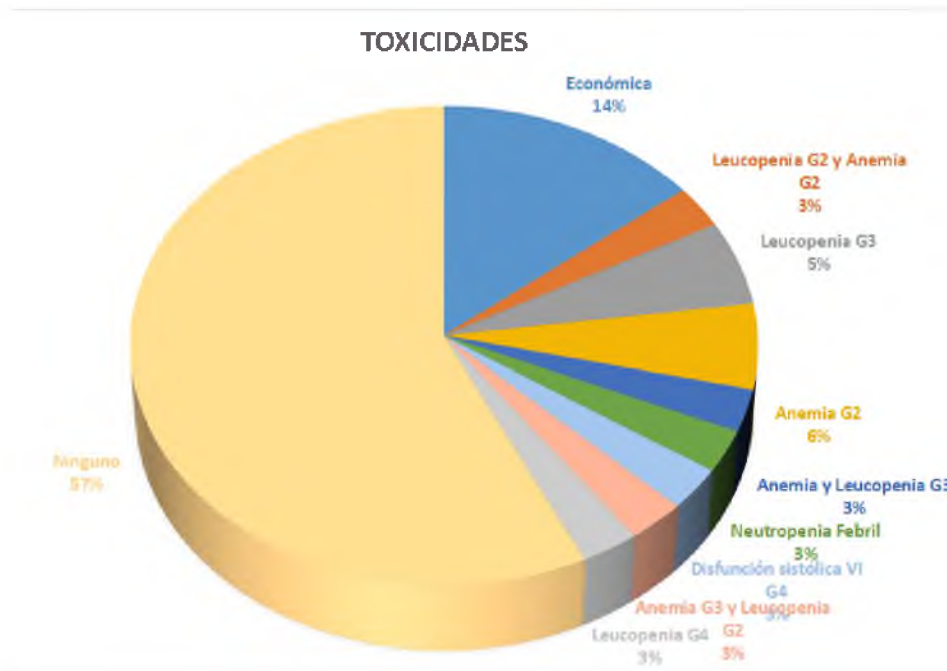
Toxicidades (Grados)	%
Económica	14%
Leucopenia G2 y Anemia G2	3%
Leucopenia G3	6%
Anemia G2	6%
Anemia y Leucopenia G3	3%
Neutropenia Febril	3%
Disfunción sistólica VI G4	3%
Anemia G3 y Leucopenia G2	3%
Leucopenia G4	3%
Ninguno	57%

Fuente :

Expedientes
clínicos.

Gráfico No. 12. Dentro de las toxicidades asociadas con los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, un 57 % no presentó y un 14 % de los pacientes presentó toxicidad económica, descrita como la falta de acceso al

tratamiento mediante el departamento de Alto Costo de Salud Pública.



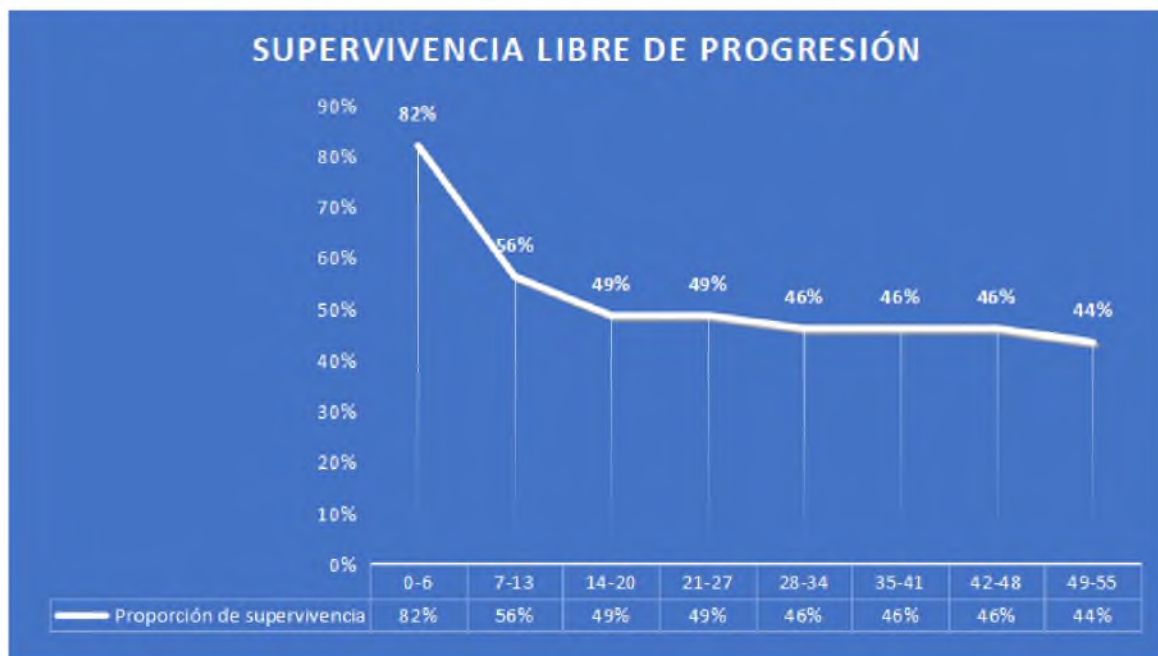
Fuente: Tabla No.12

Tabla No. 13 Supervivencia libre de progresión de enfermedad de pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica, tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Intervalos en meses	Número de eventos	Proporción de supervivencia
0-6	7	82%
7-13	10	56%
14-20	3	49%
21-27	0	49%
28-34	1	46%
35-41	0	46%
42-48	0	46%
49-55	1	44%

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico No. 13 A más de 55 meses un 44 % de los pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, continúan sin experimentar progresión de enfermedad.



Fuente : Tabla No .13.

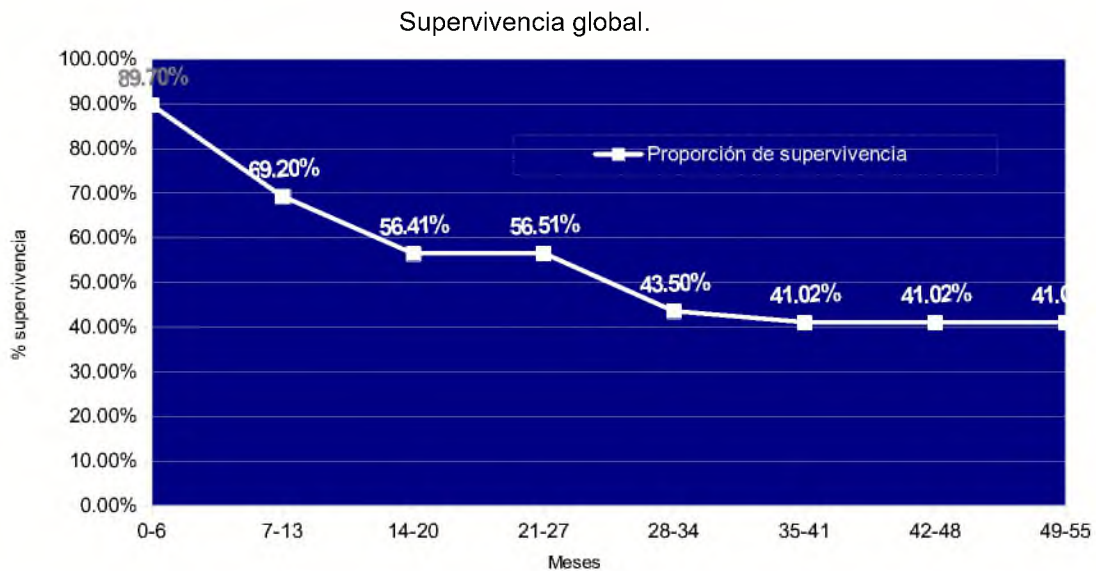
Tabla No. 14 Supervivencia global de pacientes en inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos (RH+) receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER 2-) que asisten a la consulta de oncología médica,

tumores mamarios, del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, período enero 2017- junio 2021.

Intervalo en meses	Proporción de supervivencia
0-6	89.70%
7-13	69.20%
14-20	56.41%
21-27	56.51%
28-34	43.50%
35-41	41.02%
42-48	41.02%
49-55	41.02%

Fuente: Expedientes clínicos

Gráfico No. 14 A más de 55 meses el 41.2 % de los pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas aún continúan sin experimentar evento de muerte.



Fuente : Tabla No.14.

IX. DISCUSIÓN.

El principal grupo etario con cáncer de mama metastásico corresponde a las pacientes de 60- 69 años con un 31 por ciento, seguidas de un 20 por ciento de las pacientes entre 50-59 años, resultados similares a los publicados por Chen *et.al*⁷ donde un 63.7 por ciento de las pacientes con cáncer de mama estadio clínico IV tenían edades comprendidas entre 50-69 años de edad. El único sexo afectado por cáncer de mama corresponde al sexo femenino, dicho resultado es similar al observado en la mayoría de las investigaciones revisadas, como es el caso del estudio observacional publicado por Fang⁸, que estima que dicha enfermedad ocurre 100 veces más frecuentemente en mujeres que en hombres incluyendo el contexto recurrente y/o metastásico.

El 79.48 por ciento de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico en tratamiento con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 provienen de la provincia Gran Santo Domingo, y a pesar de que no fue encontrado antecedentes similares para establecer comparación, esto podría deberse a que los principales centros oncológicos se encuentran en dicha provincia.

El estado funcional más frecuente de acuerdo al grupo cooperativo oncológico del Este (ECOG) es 5 (56.41 %), más de la mitad de las pacientes han fallecido con el transcurrir de los meses; al iniciar el tratamiento con inhibidores

de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, la población tenía ECOG 0-1, lo que coincide con las pacientes incluidas en los diferentes ensayos PALOMA y MONALEESA , tomando como ejemplo el ensayo MONALEESA 2 donde más de un 60 por ciento tenían ECOG 0¹⁴.

En relación a otras terapias, un 10.25 % de las pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia, 3 pacientes (7.69 %) fueron clasificados como estadio clínico III B de los cuales 66.67% recibieron neoadyuvancia con Doxorubicina/Ciclofosfamida secuenciado de Taxanos y en adyuvancia carboplatino monodroga, mientras un 33.33 % de los pacientes recibió igual neoadyuvancia y carboplatino más gemcitabina en adyuvancia. En contraste, en el ensayo MONALEESA 7¹³, 14 por ciento de los pacientes randomizados al brazo de Ribociclib en combinación con goserelin y Tamoxifeno ó un inhibidor de aromatasa, recibieron quimioterapia para la enfermedad avanzada y a pesar de que no se especifican los regímenes de quimioterapia utilizados la mediana de la supervivencia global en meses fue superior (47.2 meses) en comparación con los pacientes que no recibieron quimioterapia en este contexto (39 meses).

El lugar más frecuente de metástasis previo a inicio de tratamiento fue a nivel de hueso en un 64.10 %, similar a lo evidenciado en la investigación de *Mycock K et.al*¹¹ donde 69.1 % tenían enfermedad a este nivel, lo que reitera el patrón de diseminación de esta entidad.

Un total de 26 pacientes (66.66 %) que recibieron una primera línea de tratamiento, experimentaron progresiones a hueso, hígado y pulmón. Un total de 21 pacientes experimentaron progresión ósea como principal localización de metástasis, de los cuales, 11 pacientes habían recibido doxorubicina más ciclofosfamida secuenciado de taxanos. Un paciente con progresión hepática recibió la quimioterapia antes mencionada. En comparación con un análisis multinacional presentado en 2022¹¹ donde el 51.7 por ciento de los pacientes tenían metástasis no viscerales, seguido de ganglios linfáticos 34.1 por ciento y el resto piel y tejidos blandos. El 48.3 por ciento de los pacientes tenían metástasis

viscerales, siendo el mayor lugar de invasión pulmón con 32.7 por ciento seguido del hígado 19.1 por ciento, sistema nervioso central 2.5 por ciento y ovario en 1.2 por ciento.

De 13 (100 %) pacientes que recibieron inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera línea, 7 (53.84 %) recibieron Ribociclib, de los cuales 5 (71.42 %) tuvieron como terapia endocrina Letrozol y 2 (28.57 %) Fulvestrant. En el caso de Palbociclib un total de 6 pacientes (46.15%) lo recibieron, de los cuales 2 (33.33 %) recibe Letrozol y 4 (66.66 %) Fulvestrant. En el ensayo PALOMA 3¹² el 79 por ciento de los 347 pacientes randomizados al brazo de Palbociclib más Fulvestrant, habían sido tratados con terapia endocrina, un 85 por ciento fueron expuestos a un inhibidor de aromatasa, de los cuales un 16 por ciento recibió Everolimus en primera línea.

La mejor respuesta obtenida con los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera, segunda y tercera línea fue enfermedad estable en 67 por ciento, 92 por ciento y 100 por ciento respectivamente, contrastando con los hallazgos de un metanálisis canadiense de vida real¹⁶, en el cual, de los pacientes analizados 10.3 por ciento lograron respuesta completa y 70.6 por ciento respuesta parcial. El mantenimiento de la respuesta completa luego de Palbociclib fue de 4.7 meses.

Dentro de las toxicidades asociadas con los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, un 57 por ciento no presentó y un 9 por ciento presentó anemia y leucopenia grado 2, y 6 por ciento leucopenia grado 3, a favor de la publicación realizada por Tongmin *et. al*¹⁷, donde la tasa de eventos grado 3 o mayor fue significativamente superior en el grupo del inhibidor más la terapia endocrina en comparación con terapia endocrina (RR=2.29), por tanto la neutropenia, leucopenia, fatiga, anemia y trombocitopenia fue mayor con la combinación.

Concerniente a la supervivencia libre de progresión, en un período comprendido entre 14 – 20 meses un 49 % de los pacientes con inhibidores de

quinasas dependientes de ciclinas 4/6 no experimentaron progresión de enfermedad lo que concuerda con los diferentes ensayos que dieron aprobación a dichas moléculas tal es el caso de MONALEESA 2¹⁴ donde luego de una mediana de 18 meses, se registró una reducción de riesgo de progresión de enfermedad de 43 por ciento. En este mismo orden en un análisis de vida real sobre Palbociclib, un total de 78.2 por ciento de pacientes que recibieron la combinación de Palbociclib más Letrozol tuvieron una media de 18 meses de enfermedad libre de progresión.

Finalmente en relación a la supervivencia global a más de 55 meses el 41.2 por ciento de los pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas continúan aún sin experimentar evento de muerte, similar a la actualización presentada de PALOMA 2¹⁵ donde la mediana en supervivencia global fue de 53.9 meses en aquellos que recibieron Palbociclib más Letrozol.

X. CONCLUSIONES.

Al finalizar el estudio se concluye:

- ✓ El principal grupo etario fue el de 60-69 años de edad con un 31% de las pacientes.
- ✓ Solo se registraron casos de sexo femenino.
- ✓ El 79.48 % de las pacientes provienen de la provincia de Gran Santo Domingo.
- ✓ Un total de 44.27 % continúan vivos en la actualidad con ECOG que corresponden a 0 y 1.
- ✓ Previo al inicio de tratamiento un 64.10 % tenían metástasis únicamente a nivel óseo.
- ✓ Solo un 8% de las pacientes tenían EC III de manera inicial, recibiendo terapia sistémica con quimioterapia y al progresar recibieron inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.
- ✓ De 13 pacientes que recibieron inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera línea, 2 pacientes experimentaron progresión a pulmón.
- ✓ Un total de 22 pacientes iniciaron inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.

- ✓ La mejor respuesta obtenida con los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6 en primera, segunda y tercera línea fue enfermedad estable.
- ✓ La falta de acceso al medicamento conllevó a discontinuar el tratamiento en un 14 %.
- ✓ A más de 55 meses un 44 % de los pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6, continúan sin experimentar progresión de enfermedad.
- ✓ A más de 55 meses el 41.2 % de los pacientes con inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas aún continúan sin experimentar evento de muerte.

XI. RECOMENDACIONES.

Luego de analizar, discutir y concluir con los resultados, se procede a recomendar lo siguiente :

- ✓ Al Ministerio de Salud Pública, habilitar a los hospitales públicos del país, con el fin de que se puedan realizar consultas médicas especializadas y toma de decisiones oportunas para el diagnóstico y el tratamiento de patologías oncológicas.
- ✓ Al departamento de Alto Costo del Ministerio de Salud Pública, mejorar la gerencia, distribución y seguimiento de los diferentes programas a través de los cuales brindan tratamientos a la población, con fines de asegurar continuidad y regularidad en los mismos sin interrumpir el suministro lo que va en perjuicio de los pacientes.
- ✓ Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, continuar actualizando su base de datos con la información del registro de tumores, con el fin de optimizar la recolección de los datos, permitiendo reclutar los mismos con pocos comandos de búsqueda, lo que sin duda ahorraría tiempo y motivaría a la investigación.

- ✓ A los médicos oncólogos ser más explícitos en la información escrita en cada evolución médica, haciendo hincapié en las toxicidades presentadas ante los tratamientos, reducciones de dosis de ser realizadas y explicar tipo de respuestas alcanzadas.
- ✓ A la Liga Dominicana Contra el Cáncer fomentar más programas de concienciación sobre la detección temprana de cáncer de mama.
- ✓ A la residencia de oncología médica del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter que desarrollen el área de investigación médica.

XII. REFERENCIAS

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Reyes, A., Torregrosa, L., Lozada-Martinez, I. D., Cabrera-Vargas, L. F., Nunez-Ordonez, N., & Martínez Ibata, T. F. (2023). Breast cancer mortality research in Latin America: A gap needed to be filled. *The American Journal of Surgery*, 225(5), 937–938. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2023.01.010>
3. Diario Libre Santo Domingo 27/09/2019 [Citado 23 Mayo 2023]. Disponible en: www.diariolibre.com
4. Caswell-Jin, J. L., Plevritis, S. K., Tian, L., Cadham, C. J., Xu, C., Stout, N. K., Sledge, G. W., Mandelblatt, J. S., & Kurian, A. W. (2018). Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(4). <https://doi.org/10.1093/jncics/pky062>

5.Niu, Y., Xu, J., & Sun, T. (2019). Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Status, Resistance, and Combination Strategies. *Journal of Cancer*, 10(22), 5504–5517. <https://doi.org/10.7150/jca.32628>

6.Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-524

7.Chen, M. T., Sun, H. F., Zhao, Y., Fu, W. Y., Yang, L. P., Gao, S. P., Li, L. D., Jiang, H. L., & Jin, W. (2017). Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: A SEER population-based analysis. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10166-8>

8.Fang W, Huang Y, Han X, Peng J, Zheng M. Characteristics of metastasis and survival between male and female breast cancer with different molecular subtypes: A population-based observational study. *Cancer Med*. 2022 Feb;11(3):764-777. doi: 10.1002/cam4.4469. Epub 2021 Dec 12. PMID: 34898007; PMCID: PMC8817100

9.Ayyagari R, Tang D, Patterson-Lomba O, et al. Progression-free survival with endocrine-based therapies following progression on non-steroidal aromatase inhibitor among postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negativemetastatic breast cancer: a network metaanalysis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(9):1645-1652. doi:10.1080/03007995.2018.1479246

10.Li J, Huo X, Zhao F, et al. Asociación de inhibidores de las cinasas 4 y 6 dependientes de ciclina con la supervivencia en pacientes con cáncer de mama

metastásico con receptor hormonal positivo : una revisión sistemática y un metanálisis . *Abierto de la Red JAMA*. 2020;3(10):e2020312. doi:10.1001/jamannetworkopen.2020.20312

11. Mycock, K., Hanson, K. A., Taylor-Stokes, G., Milligan, G., Atkinson, C., Mitra, D., Preciado, S., & Law, E. H. (2022). Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Associated With Palbociclib Combination Therapy: A Multinational, Pooled Analysis From the Ibrance Real World Insights Study. *Clinical Therapeutics*, 44(12), 1588–1601. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.11.004>

12. Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S.-A., Masuda, N., Colleoni, M., DeMichele, A., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., Harbeck, N., Loibl, S., André, F., Puyana Theall, K., Huang, X., Giorgetti, C., Huang Bartlett, C., & Cristofanilli, M. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(20), 1926–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810527>

13. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, Harbeck N, Hurvitz S, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentiis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, O'Regan R, Gasch C, Solovieff N, Wang C, Wang Y, Chakravartty A, Ji Y, Tripathy D. 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*. 2022 Mar 1;28(5):851-859. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3032. PMID: 34965945; PMCID: PMC9377723.

14. Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y.-S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Blackwell, K. L., André, F., Winer, E. P., Janni,

W., Verma, S., Conte, P., Arteaga, C. L., Cameron, D. A., Petrakova, K., Hart, L. L., Villanueva, C., Chan, A., ... O'Shaughnessy, J. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>

15.Finn, R. S., Rugo, H. S., Dieras, V. C., Harbeck, N., Im, S.-A., Gelmon, K. A., Walshe, J. M., Martin, M., Chavez Mac Gregor, M., Bananis, E., Gauthier, E. R., Lu, D. R., Kim, S., & Slamon, D. J. (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2– ABC): Analyses from PALOMA-2. *Journal of Clinical Oncology*, 40(17_suppl), LBA1003–LBA1003. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003

16.Mycock, K., Zhan, L., Taylor-Stokes, G., Milligan, G., & Mitra, D. (2021). Real-World Palbociclib Use in HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in Canada: The IRIS Study. *Current Oncology*, 28(1), 678–688. <https://doi.org/10.3390/curroncol28010066>

17.Huang, T., He, Y., Yu, C., Mao, F., & Si, Y. (2023). The effect and safety of CDK4/6 inhibitors combined endocrine therapy on HR+, HER2-breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endokrynologia Polska*. <https://doi.org/10.5603/EP.a2023.0007>

18.Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al., CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119.

19.Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic

breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32:1475-1495.

20. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, 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;39:3959-3977.

21. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2016) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61(2):69–90

22. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.

23. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, Boscoe FP, Cronin KA, Lake A, Noone AM, Henley SJ, Ehemann CR, Anderson RN, Penberthy L. 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 Mar 30;107(6):djv048. doi: 10.1093/jnci/djv048. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2015 May;107(5). pii: djv121. doi: 10.1093/jnci/djv121. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jul;107(7). pii: djv177. doi: 10.1093/jnci/djv177. PMID: 25825511; PMCID: PMC4603551.

24. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016 Feb 9;18(1):17. doi: 10.1186/s13058-015-0661-5. PMID: 26857361; PMCID: PMC4746893.

25. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO Open.* 2017 Jan

23;1(6):e000093. doi: 10.1136/esmooopen-2016-000093. PMID: 28848657; PMCID: PMC5419212.

26.Santo L, Siu KT, Raje N. Targeting Cyclin-Dependent Kinases and Cell Cycle Progression in Human Cancers. *Semin Oncol*. 2015 Dec;42(6):788-800. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.024. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26615126.

27.Wang J, Li Q, Yuan J, Wang J, Chen Z, Liu Z, Li Z, Lai Y, Gao J, Shen L. CDK4/6 inhibitor-SHR6390 exerts potent antitumor activity in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting phosphorylated Rb and inducing G1 cell cycle arrest. *J Transl Med*. 2017 Jun 2;15(1):127. doi: 10.1186/s12967-017-1231-7. PMID: 28578693; PMCID: PMC5457542.

28.Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, Sacaan AI. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016 Apr 15;22(8):2000-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26631614.

29.Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, Torres R, Ajamie RT, Wishart GN, Flack RS, Neubauer BL, Young J, Chan EM, Iversen P, Cronier D, Kreklau E, de Dios A. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014 Oct;32(5):825-37. doi: 10.1007/s10637-014-0120-7. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24919854; PMCID: PMC4169866.

30.Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, Ginther C, Atefi M, Chen I, Fowst C, Los G, Slamon DJ. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res.* 2009;11(5):R77. doi: 10.1186/bcr2419. PMID: 19874578; PMCID: PMC2790859.

31.Gelbert, LM, Cai, S., Lin, X.*et al.*Caracterización preclínica del inhibidor de CDK4/6 LY2835219: actividades antitumorales in vivo dependientes/independientes del ciclo celular solo/en combinación con gemcitabina. *Invest New Drugs*32, 825–837 (2014).<https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7>

32.Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, Sacca AI. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res.* 2016 Apr 15;22(8):2000-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26631614.

33.Herrera-Abreu MT, Palafox M, Asghar U, Rivas MA, Cutts RJ, Garcia-Murillas I, Pearson A, Guzman M, Rodriguez O, Grueso J, Bellet M, Cortés J, Elliott R, Pancholi S, Baselga J, Dowsett M, Martin LA, Turner NC, Serra V. Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res.* 2016 Apr 15;76(8):2301-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0728. Epub 2016 Mar 28. Erratum in: *Cancer Res.* 2016 Oct 1;76(19):5907. PMID: 27020857; PMCID: PMC5426059.

34.Yang C, Li Z, Bhatt T, Dickler M, Giri D, Scaltriti M, Baselga J, Rosen N, Chandralapaty S. Acquired CDK6 amplification promotes breast cancer resistance to CDK4/6 inhibitors and loss of ER signaling and dependence. *Oncogene.* 2017

Apr 20;36(16):2255-2264. doi: 10.1038/onc.2016.379. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27748766; PMCID: PMC5393973.

35.Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, Cristofanilli M, Andre F, Loi S, Loibl S, Jiang J, Bartlett CH, Koehler M, Dowsett M, Bliss JM, Johnston SR, Turner NC. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 1;34(25):2961-8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27269946.

36.Garrido-Castro AC, Goel S. CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer: Mechanisms of Response and Treatment Failure. *Curr Breast Cancer Rep*. 2017 Mar;9(1):26-33. doi: 10.1007/s12609-017-0232-0. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28479958; PMCID: PMC5414585.

37.Rugo HS, Finn RS, Dieras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castellon A, Iyer S, Lu DR, Mori A, Gauthier ER, Bartlett CH, Gelmon KA, Slamon DJ. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174:719–729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4

38.Serra F, Lapidari P, Qua Quarini E, Tagliaferri B, Sottotetti F, Palumbo R. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. *Drugs Context*. 2019 Jul 16;8:212579. doi: 10.7573/dic.212579. PMID: 31391852; PMCID: PMC6668507.

39.Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S.-A., Gelmon, K., Harbeck, N., Lipatov, O. N., Walshe, J. M., Moulder, S., Gauthier, E., Lu, D. R., Randolph,

S., Diéras, V., & Slamon, D. J. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>

40.Finn, R. S., Rugo, H. S., Dieras, V. C., Harbeck, N., Im, S.-A., Gelmon, K. A., Walshe, J. M., Martin, M., Chavez, M., Gregor, M., Bananis, E., Gauthier, E. R., Lu, D. R., Kim, S., Slamon, D. J., Geffen, D., & Mara, G. (2022). Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2.

41.Turner, N. C., Slamon, D. J., Ro, J., Bondarenko, I., Im, S.-A., Masuda, N., Colleoni, M., DeMichele, A., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., Harbeck, N., Loibl, S., André, F., Puyana Theall, K., Huang, X., Giorgetti, C., Huang Bartlett, C., & Cristofanilli, M. (2018). Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(20), 1926–1936. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810527>

42.Sampedro-Gimeno, T., Pampín-Sánchez, R., Barbazán-Vázquez, F. J., Reguero-Cuervo, V., Galeazzi-Martínez, V., & Pelaez-Fernández, I. (2021). Observational real world data with palbociclib associated to hormone therapy for advanced breast carcinoma. *Farmacia Hospitalaria*, 45(6), 329–334. <https://doi.org/10.7399/fh.11695>

43.Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, 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: 425-39.

44.Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y.-S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Blackwell, K. L., André, F., Winer, E. P., Janni, W., Verma, S., Conte, P., Arteaga, C. L., Cameron, D. A., Petrakova, K., Hart, L. L., Villanueva, C., Chan, A., ... O'Shaughnessy, J. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(18), 1738–1748. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609709>

45.Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y.-S., Sonke, G. S., Hart, L., Campone, M., Petrakova, K., Winer, E. P., Janni, W., Conte, P., Cameron, D. A., André, F., Arteaga, C. L., Zarate, J. P., Chakravartty, A., Taran, T., le Gac, F., Serra, P., & O'Shaughnessy, J. (2022). Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 386(10), 942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>

46.Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., de Laurentiis, M., Im, S.-A., Petrakova, K., Bianchi, G. v., Esteva, F. J., Martín, M., Nusch, A., Sonke, G. S., de la Cruz-Merino, L., Beck, J. T., Pivot, X., Sondhi, M., Wang, Y., Chakravartty, A., Rodriguez-Lorenc, K., ... Jerusalem, G. (2020). Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 514–524. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911149>

47.Im, S.-A., Lu, Y.-S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., Chow, L., Sohn, J., Lee, K.-S., Campos-Gomez, S., Villanueva-Vazquez, R., Jung, K.-H., Chakravartty, A., Hughes, G., Gounaris, I., Rodriguez-Lorenc, K., Taran, T., Hurvitz, S., & Tripathy, D. (2019). Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine

Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(4), 307–316.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1903765>

48. Tripathy D, Sohn J, Im S-A, Colleoni M, y cols. First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2017*. Presentado el 6 de diciembre de 2017; San Antonio, Estados Unidos

49. Wong, V., de Boer, R., Baron-Hay, S., Blum, R., Boyle, F., Chua, S., Clarke, K., Cuff, K., Green, M., Lim, E., Mok, K., Nott, L., Nottage, M., Tafreshi, A., Tsoi, D., Uccellini, A., Hong, W., Gibbs, P., & Lok, S. W. (2022). Real-World Outcomes of Ribociclib and Aromatase Inhibitor Use in First Line Hormone Receptor Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 22(8), 792–800. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.08.011>

50. Sledge, G. W., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E.-M., Frenzel, M., Lin, Y., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N., & Llombart-Cussac, A. (2017). MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 35(25), 2875–2884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>

51. Goetz, M. P., Toi, M., Campone, M., Sohn, J., Paluch-Shimon, S., Huober, J., Park, I. H., Trédan, O., Chen, S.-C., Manso, L., Freedman, O. C., Garnica Jaliffe, G., Forrester, T., Frenzel, M., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N., & di Leo, A. (2017). MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast

Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(32), 3638–3646.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>

52. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, Wildiers H, Hudis CA, O'Shaughnessy J, Zamora E, Yardley DA, Frenzel M, Koustenis A, Baselga J. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Sep 1;23(17):5218-5224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754. Epub 2017 May 22. Erratum in: *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 1;24(21):5485. PMID: 28533223; PMCID: PMC5581697.

53. Cejuela, M., Gil-Torralvo, A., Castilla, M. Á., Domínguez-Cejudo, M. Á., Falcón, A., Benavent, M., Molina-Pinelo, S., Ruiz-Borrego, M., & Salvador Bofill, J. (2023). Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8488.
<https://doi.org/10.3390/ijms24108488>

54. Fernández-Cuerva, C., Chinchilla-Alarcón, T., & Alcaraz-Sánchez, J. J. (2022). Real-world effectiveness of ribociclib in metastatic breast cancer patients: Does dose affect survival? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 107815522211442. <https://doi.org/10.1177/10781552221144280>

55. George, M. A., Qureshi, S., Omene, C., Toppmeyer, D. L., & Ganesan, S. (2021). Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693104>

56. Dr. O'Regan. (n.d.). *Dr. O'Regan on the RIGHT Choice Trial in HR+/HER2-Breast Cancer*. Disponible en : www.onclive.com/view/dr-o-regan-on-the-right-choice-trial-in-hr-her2--breast-cancer

57. Harbeck, N., Bartlett, M., Spurden, D., Hooper, B., Zhan, L., Rosta, E., Cameron, C., Mitra, D., & Zhou, A. (2021). CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: A systematic literature review of real-world evidence studies. In *Future Oncology* (Vol. 17, Issue 16, pp. 2107–2122). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1264>

58. Basile, D., Gerratana, L., Corvaja, C., Pelizzari, G., Franceschin, G., Bertoli, E., Palmero, L., Zara, D., Alberti, M., Buriolla, S., da Ros, L., Bonotto, M., Mansutti, M., Spazzapan, S., Cinausero, M., Minisini, A. M., Fasola, G., & Puglisi, F. (2021). First- and second-line treatment strategies for hormone-receptor (HR)-positive HER2-negative metastatic breast cancer: A real-world study. *The Breast*, *57*, 104–112. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.02.015>

59. Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jun;145(3):567-79. doi: 10.1007/s10549-014-2993-8. Epub 2014 May 13. PMID: 24820413; PMCID: PMC4079839.

60. Avatefi, M., Hadavand-Siri, F., Hashemi-Nazari, S.-S., & Akbari, M. E. (n.d.). *Title page: Risk Factors of Developing Contralateral Breast Cancer After Treatment of a First Primary Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1101/2022.06.30.22277087>

61. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, Massetti GM, Galuska DA, Agurs-Collins T, Puckett M, Richardson LC. Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity - United States, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Oct 3;66(39):1052-1058. doi: 10.15585/mmwr.mm6639e1. PMID: 28981482; PMCID: PMC5720881.

62. Słojewska, K. (2021). The effect of physical activity on sex hormone levels in women. Implications for breast cancer risk. *Nowotwory. Journal of Oncology*, 71(6), 383–390. <https://doi.org/10.5603/NJO.a2021.0067>

63. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, Jones ME, Adami HO, Baglietto L, Bertrand KA, Blot WJ, Boutron-Ruault MC, Dorransoro M, Dossus L, Eliassen AH, Giles GG, Gram IT, Hankinson SE, Hoffman-Bolton J, Kaaks R, Key TJ, Kitahara CM, Larsson SC, Linet M, Merritt MA, Milne RL, Pala V, Palmer JR, Peeters PH, Riboli E, Sund M, Tamimi RM, Tjønneland A, Trichopoulou A, Ursin G, Vatten L, Visvanathan K, Weiderpass E, Wolk A, Zheng W, Weinberg CR, Swerdlow AJ, Sandler DP. Breast Cancer Risk After Recent Childbirth: A Pooled Analysis of 15 Prospective Studies. *Ann Intern Med.* 2019 Jan 1;170(1):22-30. doi: 10.7326/M18-1323. Epub 2018 Dec 11. PMID: 30534999; PMCID: PMC6760671.

64. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. (2019). *The Lancet*, 394(10204), 1159–1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)

65. Braithwaite D, Miglioretti DL, Zhu W, Demb J, Trentham-Dietz A, Sprague B, Tice JA, Onega T, Henderson LM, Buist DSM, Ziv E, Walter LC, Kerlikowske K; Breast Cancer Surveillance Consortium. Family History and Breast Cancer Risk

Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. JAMA Intern Med. 2018 Apr 1;178(4):494-501. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.8642. PMID: 29435563; PMCID: PMC5876845.

66. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. (n.d.). Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

67. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. ISBN: 978-92-9036088-9. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2022-2023	
Selección del tema		Octubre
Búsqueda de referencias	2022	Noviembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación		
Revisión de los expedientes clínicos (retrospectivo)		Enero
Realización de formulario (retrospectivo)		febrero
Tabulación y análisis de la información	2023	
Redacción del informe		Marzo
		Abril

Revisión del informe

Mayo

Encuadernación

Junio

Presentación

Junio

XIII.2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.

Residencia de Oncología Médica.

Formulario de recolección de datos
para trabajo de investigación

Eficacia de Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4/6.

(Los datos recolectados son de uso exclusivo para la investigación)

Fecha:

1. Número de Expediente :

2. Sexo: Femenino

Masculino

3. Edad:

4. Procedencia:

5. ECOG actual: 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___

5 ___

6. Diagnóstico de Cáncer de mama invasivo: Sí ___

No ___

7. Estadío :
metastásica:

IA _____

IB _____

IIA _____

IIB _____

IIIA _____

IIIB _____

IIIC _____

IV _____

8.Fecha de inicio de tratamiento para la enfermedad

2017__ 2018__ 2019__ 2020__ 2021

9.Edad al diagnóstico de la enfermedad metastásica:

Lugar de metástasis: _____

10.Tratamiento en primera linea para la enfermedad metastásica

Quimioterapia : ¿Cuál?

Terapia Endocrina: ¿Cuál?

Inhibidor de Ciclinas + Terapia Endocrina:

¿Cuáles? _____ +

_____ Otros: ¿Cuáles?

11.Tiempo alcanzado con el tratamiento de primera linea: ____ (meses)

12.Motivo de cambio de tratamiento :

Toxicidad inaceptable

Progresión de enfermedad.

Histológica: Subtipo molecular

_____ Por imágenes:

Lugar de progresión : _____

Otros:

Especifique _____

13.Tratamiento en segunda linea :

Quimioterapia : ¿Cuál?

Terapia Endocrina: ¿Cuál?

Inhibidor de Ciclinas + Terapia Endocrina:

¿Cuáles? _____ +

_____ Otros: ¿Cuáles?

14. Tiempo alcanzado con el tratamiento de segunda línea: ____ (meses)

15. Motivo de cambio de tratamiento :

Toxicidad inaceptable

Progresión de enfermedad.

Histológica: Subtipo molecular

Por imágenes:

Lugar de progresión : _____

Otros:

Especifique _____

16. Tratamiento en líneas subsecuentes :

Quimioterapia : ¿Cuál?

Terapia Endocrina: ¿Cuál?

Inhibidor de Ciclinas + Terapia Endocrina:

¿Cuáles? _____ +

Otros:

¿Cuáles?

17. Tiempo alcanzado con el tratamiento de segunda línea: ____ (meses)

18. Motivo de cambio de tratamiento :

Toxicidad inaceptable

Progresión de enfermedad.

Histológica: Subtipo molecular

Por imágenes:

Lugar de progresión : _____

Otros:

Especifique _____

19. Toxicidades registradas con el inhibidor de ciclinas

Hematológica :

Gastrointestinales

Cutáneas :

Especifique: _____

Especifique: _____

Especifique: _____

Otros :

Especifique: _____

XIII.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

XIII.4. COSTOS Y RECURSOS.

XIII.4.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none">• 1 sustentante• 2 asesores (metodológico y clínico)• Personal administrativo (3)• Personas que participaron en el estudio			
XIII.4.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total

Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	350.00	700.00
Bolígrafos	2 unidades	60.00	120.00
Computador Hardware: Laptop Asus	1 unidad		
Software: Microsoft Windows Microsoft Office Internet Service			820.00
Presentación: Power Point.			
XIII.4.3. Información			
Curso de tesis. Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)		10,000.0	10,000.00
XIII.4.4. Económicos			
Papelería (impresiones)	950 copias	1.50.00	2,500.00
Encuadernación	5	400 .00	2000..00
Alimentación	Unidades		2,200.00
Transporte			2,000.00
Inscripción al curso			10,000.00
Inscripción de anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Subtotal			
Imprevistos 10%			32,232.00
Total			
\$32,232.00			

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

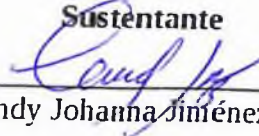
XIII.5. EVALUACIÓN.

Sustentante


Dra. Cindy Johanna Jiménez Gómez.

XIII.5. EVALUACIÓN.

Sustentante


Dra. Cindy Johanna Jiménez Gómez.

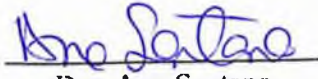
Asesores:


Dra. Angela Grano de Oro.
(Clínico)


Dra. Claridania Rodríguez.
(Metodológico.)


Jurado:



Dra. Juana Espinal


Dra. Ana Santana.


Dra. Desirée Peroso.

Autoridades:


Dr. Luis Homero Dalmasi.
Coordinador de la Residencia
de Oncología Médica IOHP.


Dr. Julio Ferreras.
Jefe de Servicio de
Oncología Médica.


Dr. Álvaro Gartner.
Jefe de la Escuela
Nacional de Oncología LDCC.


Dra. Claridania Rodríguez.
Coordinadora de Posgrado y
Residencias médicas.


Dr. William Duke
Decano de la Facultad de
Ciencias de la Salud.

Fecha de presentación:
Calificación:

23/6/23
00