

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.

ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2025,

Volumen 9, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RIBOCICLIB MÁS TERAPIA ENDOCRINA FRENTE A TERAPIA ENDOCRINA SOLA EN PACIENTES PREMENOPÁUSICAS Y POSMENOPÁUSICAS CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO Y METASTÁSICO HR+/HER2: UN METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

EFFICACY AND SAFETY OF RIBOCICLIB PLUS ENDOCRINE THERAPY VERSUS ENDOCRINE THERAPY ALONE IN PREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HR+/HER2- EARLY AND METASTATIC BREAST CANCER: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

Md. Mario Hernán Carrasco Morales
Investigador Independiente, Ecuador

Obst. Karina Yessenia Logacho Vega
Investigador Independiente, Ecuador

Md. Gary Andrés Artos Jácome
Investigador Independiente, Ecuador

Md. Cindy Vanessa Pérez Oñate
Investigador Independiente, Ecuador

Md. Melanie Victoria Gavilanez Jiménez
Investigador Independiente, Ecuador

Obst. Jennifer Daniela Gualotuña Berrones
Investigador Independiente, Ecuador

Md. César Adrián Curillo Aguirre
Investigador Independiente, Ecuador

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5.21279

Eficacia y Seguridad del Ribociclib más Terapia Endocrina Frente a Terapia Endocrina sola en Pacientes Premenopáusicas y Posmenopáusicas con Cáncer de Mama Temprano y Metastásico HR+/HER2 -: Un Metaanálisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados

Md. Mario Hernán Carrasco Morales¹

mario99carrasco@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-6774-2919>

Investigador Independiente

Ecuador

Md. Gary Andrés Artos Jácome

aartos470@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-6518-5675>

Investigador Independiente

Ecuador

Md. Melanie Victoria Gavilanez Jiménez

alemanazo64@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1766-0724>

Investigador Independiente

Ecuador

Md. César Adrián Curillo Aguirre

ccurillo75@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-3957-9167>

Investigador Independiente

Ecuador

Obst. Karina Yessenia Logacho Vega

yesilogacho@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0004-5023-9201>

Investigador Independiente

Ecuador

Md. Cindy Vanessa Pérez Oñate

dracindyp17@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-9360-0245>

Investigador Independiente

Ecuador

Obst. Jennifer Daniela Gualotuña Berrones

jenniferdaniela@outlook.com

<https://orcid.org/0009-0000-8495-7464>

Investigador Independiente

Ecuador

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es la neoplasia más común diagnosticada en mujeres. Este metaanálisis precisa la eficacia y perfil de seguridad de Ribociclib en cáncer de mama HR+/HER2-. **Objetivo:** Evaluar de manera cuantitativa la eficacia de Ribociclib más terapia endocrina, en comparación a terapia endocrina sola en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama HR+/HER2- temprano y metastásico. **Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en múltiples bases de datos PubMed, Science Direct, Google Scholar y ASCOPUBS. Los datos se agruparon y analizaron mediante modelo de efectos aleatorios. Se calcularon hazard ratio y risk ratio para eficacia y seguridad, respectivamente. Se evaluaron la heterogeneidad y riesgo de sesgo. **Resultados y Discusión:** Se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados. La eficacia demostró un HR=0,68 [IC del 95 %: 0.58 a 0.79]. El perfil de seguridad del fármaco mostró un Risk Ratio (RR) de 28,86 [IC del 95 %: 11.84 a 70.37] para neutropenia, un RR de 2.08 [IC del 95 %: 1.00 a 4.33] para prolongación del intervalo QT y un RR de 2.01 [IC del 95 %: 0.83 a 4.84] para hepatotoxicidad. **Conclusiones:** El ribociclib sumado a la terapia endocrina en el manejo de cáncer de mama HR+/HER2- es efectivo con la necesidad de monitorización continua de valores hematológicos, electrocardiograma y función hepática.

Palabras clave: ribociclib, metaanálisis, cáncer de mama, HR+/HER2

¹ Autor principal.

Correspondencia: mario99carrasco@gmail.com

Efficacy and Safety of ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Endocrine Therapy Alone in Premenopausal and Postmenopausal Patients with HR+/HER2- Early and Metastatic Breast Cancer: a Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common cancer diagnosed in women. This meta-analysis specifies the efficacy and safety profile of ribociclib in HR+/HER2- breast cancer. **Objective:** To quantitatively evaluate the efficacy of ribociclib plus endocrine therapy compared to endocrine therapy alone in premenopausal and postmenopausal patients with early and metastatic HR+/HER2- breast cancer. **Methodology:** An exhaustive literature search was conducted in multiple databases: PubMed, Science Direct, Google Scholar, and ASCOPUBS. The data were pooled and analyzed using random-effects models. The risk ratio and hazard ratio for efficacy and safety were calculated, respectively. **Heterogeneity and risk of bias:** were assessed. **Results and Discussion:** Five randomized clinical trials were included. Efficacy showed an HR = 0.68 [95% CI: 0.58 to 0.79]. The drug's safety profile showed a risk ratio (RR) of 28.86 [95% CI: 11.84 to 70.37] for neutropenia, an RR of 2.08 [95% CI: 1.00 to 4.33] for QT interval prolongation, and an RR of 2.01 [95% CI: 0.83 to 4.84] for hepatotoxicity. **Conclusions:** Ribociclib added to endocrine therapy in the management of HR+/HER2- breast cancer is effective, with the need for continuous monitoring of hematological values, electrocardiogram, and liver function.

Keywords: ribociclib, meta-analysis, breast cancer, HR+/HER2

*Artículo recibido 25 setiembre 2025
Aceptado para publicación: 25 octubre 2025*



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más común diagnosticada en mujeres siendo la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global y la principal en mujeres negras e hispanas (Katsura et al., 2022). Se estima a nivel mundial que representa un tercio de las neoplasias malignas en mujeres con una mortalidad del 15% del total de casos diagnosticados (Xiong et al., 2025).

Dentro de sus subtipos moleculares el cáncer de mama con receptor hormonal positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HR+/HER2-) es el más común, representando alrededor del 70-75% de los casos (Slamon et al., 2024). En estadios tempranos el cáncer de mama se maneja con o sin radioterapia, quimioterapia, seguida de terapia endocrina coadyuvante durante un periodo de 5 a 10 años. En el caso del cáncer de mama avanzado o metastásico, el abordaje es mucho más complejo ya que la tasa de supervivencia a 5 años es apenas del 24% (Cao et al., 2024).

El tratamiento del cáncer de mama varía según el estadio clínico. En etapas tempranas, se administra tamoxifeno encargado de inhibir la interacción del estrógeno con las células cancerígenas evitando de esta forma su proliferación o también se incluyen como tratamiento los inhibidores de la aromatasa como letrozol, anastrozol o exemestano y moduladores selectivos de estrógeno (SERD) como fulvestrant. En el cáncer de mama (HR+/HER2-) metastásico o avanzado se administran los inhibidores dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6) como Palmociclib (Ibrance), Amebaciclib (Verzenio) y Ribociclib (Kisqali), fármacos aprobados por la FDA que en conjunto con terapia endocrina son el tratamiento de elección en estos casos (Cao et al., 2024).

Actualmente, las guías recomiendan los inhibidores de CDK4/6 en combinación con terapia endocrina como terapéutica de primera línea en el cáncer de mama metastásico, ya que la mayoría de ensayos fase 3 mostraron que todos se asocian con mejoras comparables y significativas en la supervivencia libre de progresión (SSP). Sin embargo, solo el Ribociclib ha mostrado un efecto significativo en la supervivencia general del paciente (Rugo et al., 2025). De manera similar, el ensayo NATALEE demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con cáncer de mama HR+/HER2- temprano estadio II o III (D. Slamon et al., 2024).

El presente meta-análisis tiene como objetivo principal evaluar de manera cuantitativa la eficacia y perfil de seguridad de Ribociclib más terapia endocrina, en comparación a terapia endocrina sola en



terminos de progresión/muerte en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama HR+/HER2- temprano y metastásico. Para ello, se integraron los datos de cinco ensayos clínicos aleatorizados, lo que garantiza una base sólida y coherente para los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones sobre el balance riesgo-beneficio del uso de Ribociclib en el contexto oncológico.

METODOLOGÍA

Fuentes de datos y estrategias de búsqueda

El metaanálisis se realizó de acuerdo con las pautas de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). También se llevó a cabo y se informó de acuerdo con la declaración PRISMA. No se recibió apoyo financiero en este estudio ni registro.

Se realizaron búsquedas en PUBMED, GOOGLE SCHOLAR, SCIENCE DIRECT Y ASCOPUBS, utilizando restricción temporal desde 2020 hasta julio de 2025, en idiomas inglés y español con disponibilidad de texto completo y sin restricciones de acceso, basados en palabras claves de búsqueda y operadores booleanos. Los estudios fueron seleccionados a partir del título y resumen, obteniéndose a texto completo para un análisis más detallado. Se comprobaron las referencias bibliográficas de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), así como las revisiones más relevantes.

Criterios de elegibilidad

Se han utilizado los siguientes criterios de inclusión:

- a) Ensayos clínicos aleatorizados: fase 2-3, doble ciego, controlado con placebo, en los idiomas inglés y español, publicados desde el año 2020 a Julio de 2025, con texto completo y de libre acceso.
- b) Ensayos clínicos aleatorizados que comparan el uso del Ribociclib más terapia endocrina versus terapia endocrina sola y reporten resultados de supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia global (SG) y eventos adversos grado ≥ 3 .
- c) Participantes: Mujeres y hombres mayores de 18 años premenopáusicos o postmenopáusicos que padeczan de cáncer de mama HR+/HER2- en etapa temprana o avanzada.

Se han establecido los siguientes criterios de exclusión:

- a) Estudios observacionales, revisiones clínicas, cartas al editor, casos clínicos y duplicados.
- b) Ensayos clínicos aleatorizados sin texto completo y de pago.



- c) Ensayos clínicos aleatorizados que comparan el Ribociclib con otros agentes distintos a la terapia endocrina.

Selección de estudios

Dos autores de manera independiente realizaron el proceso de selección de estudios en dos etapas. En la primera etapa se realizó una revisión general de título y resumen, excluyendo aquellos que no se regían a los criterios de inclusión previamente establecidos. En la segunda etapa, aquellos artículos que eran elegibles fueron evaluados a detalle y comparados con los criterios de inclusión predefinidos; no se hizo uso de ninguna aplicación o software para el proceso.

Durante la selección de estudios surgieron discrepancias entre los revisores, que fueron adecuadamente resueltas mediante una discusión, y en caso de persistencia de discrepancias se recurrió a la opinión de un tercer revisor para lograr una selección objetiva e imparcial. Se documentó el proceso de selección de artículos utilizando el diagrama de flujo de la declaración PRISMA 2020 donde se detalla el número de ensayos y razón de su exclusión.

Proceso de extracción de datos

La extracción de datos se llevó a cabo de manera sistemática y rigurosa. Dos revisores independientes realizaron el proceso utilizando una hoja de cálculo en Microsoft Excel, diseñada y adaptada para recopilar la información de los 5 ensayos clínicos aleatorizados. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso y, en caso necesario, la opinión de un tercer evaluador.

Lista de datos y medidas del efecto

En primer lugar, se extrajeron las características metodológicas y clínicas de cada estudio, incluyendo: autoría, año de publicación, población objetivo, tamaño de muestra, tipo de intervención, comparador y duración del tratamiento.

En cuanto a las medidas se extrajeron los valores de hazard ratio con sus respectivos intervalos de confianza al 95% reportados directamente. El error estándar fue calculado a partir del intervalo de confianza del hazard ratio mediante la fórmula:

$$SE (\ln HR) = \frac{\ln (IC\ superior) - \ln (IC\ inferior)}{2 \times 1.96}$$



Para el estudio Shao et. al., los resultados se presentan por subgrupos tanto para postmenopáusicas y premenopáusicas sin un hazard ratio combinado, por lo que se incluyeron los datos por separado. De igual manera, se registraron los datos de seguridad, incluyendo eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes de los 5 ensayos clínicos aleatorizados. Esta estrategia de extracción permitió recolectar de forma específica y coherente la información esencial de cada estudio, garantizando la uniformidad de los datos.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

La calidad metodológica de los estudios individuales fue evaluada mediante la herramienta Risk of Bias 2 (RoB 2) de Cochrane (*RoB 2: Una herramienta Cochrane revisada de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados | Cochrane Bias*, s. f.). La evaluación fue realizada por dos revisores de forma independiente haciendo énfasis en los dominios que proporciona la herramienta: proceso de aleatorización, dato de resultado faltantes, medición de resultado y selección de resultados informados.

Las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Métodos de síntesis y evaluación del sesgo en la publicación

Los análisis estadísticos se realizaron con Review Manager (RevMan) versión 5.4.1. La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2 y la prueba Chi-cuadrado de Cochrane. Se empleó un modelo de efectos aleatorios para considerar la heterogeneidad moderada ($\geq 40\%$) entre los estudios. Se realizaron gráficos de bosque (forest plot) para plasmar los resultados combinados tanto en eficacia como la seguridad de la intervención. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (nivel alfa del 5%). Se construyó un gráfico de embudo (funnel plot) para evaluar el riesgo de sesgo de publicación, la simetría del gráfico fue analizada visualmente para identificar asimetrías sugestivas de sesgo.

Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia fue evaluada por el enfoque Grade para los resultados de eficacia y seguridad del metaanálisis. Debido a que todos los estudios eran ensayos clínicos aleatorizados, se partió de una certeza alta que iba variando en dependencia de limitaciones importantes. Se evaluó los cinco dominios: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación.



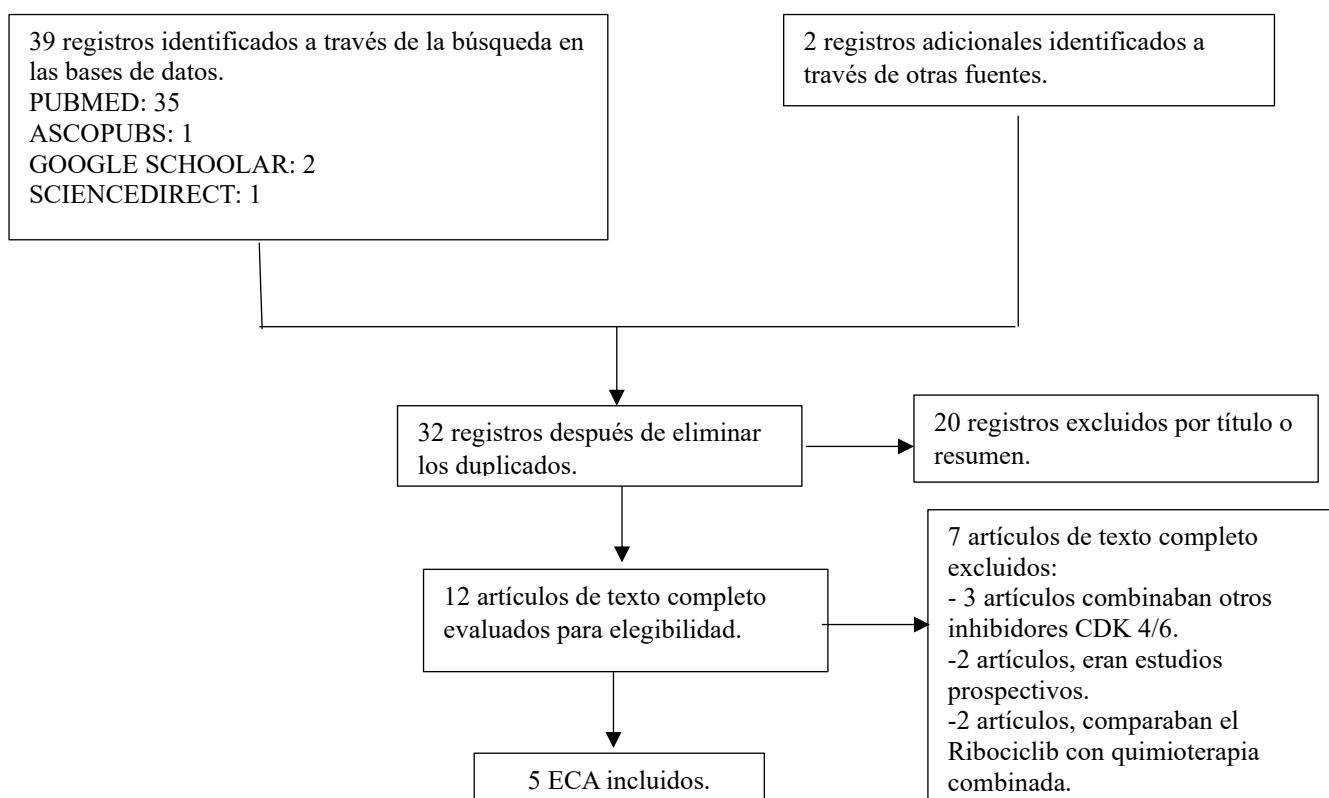
El análisis fue realizado por dos revisores independientes, en caso de discrepancias se llevó a consenso mediante discusión.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Inicialmente, la búsqueda en las distintas bases de datos arrojó específicamente 41 estudios: 35 estudios de Pubmed, 2 estudios de Google Scholar, 1 estudio de ASCOPubs y Science Direct respectivamente, y 2 estudios de otras fuentes externas. Se excluyeron nueve estudios duplicados, ya que eran derivados de los ensayos clínicos principales incluidos. De manera análoga, veinte y uno artículos fueron excluidos tras la revisión del resumen y del texto completo parcial. Doce estudios fueron evaluados y se contrastaron con los criterios de elegibilidad propuestos para la realización del meta-análisis. Posteriormente, tras la lectura del texto completo se excluyeron siete artículos: tres estudios combinaban el Ribociclib con otros inhibidores CDK 4/6; dos estudios eran de metodología prospectiva y dos artículos combinan el Ribociclib con quimioterapia. Finalmente, cinco ensayos clínicos aleatorizados cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en el meta-análisis. La **Figura 1** detalla el procedimiento de selección de estudios en un diagrama de flujo PRISMA 2020.

Figura 1 Flujograma de selección de los artículos incluidos.



Características de los estudios incluidos

Este meta-análisis incorpora cinco ensayos clínicos aleatorizados, resumidos en la **Tabla 1**. Los estudios fueron publicados entre 2021- 2024, tienen una cobertura geográfica importante que incluye: China, Estados Unidos, Bélgica, Australia, Francia, España, Reino Unido, Japón, Portugal y de Latinoamérica: Argentina, Brasil, Colombia y Chile. El número total de los participantes en los cinco estudios fueron de 6.793 participantes que formaron parte del grupo experimental y grupo control, respectivamente. La edad oscilo entre los 18 y 90 años, teniendo una representación dominante de mujeres. El ensayo clínico NATALEE (D. Slamon et al., 2024), evaluó pacientes con cáncer de mama HR+/HER2- en estadio temprano con riesgo clínico elevado, mientras que los estudios (Shao et al., 2024), MONALEESA-3 (D. J. Slamon et al., 2021), MONALEESA-7 (Lu et al., 2022), y MAINTAIN (Kalinsky et al., 2023) evaluó pacientes con cáncer de mama HR+/HER2- con cáncer metastásico o avanzado.

La similitud de los estudios, las características demográficas de los participantes mejoran la generalización y la exhaustividad de los hallazgos. Sin embargo, cabe destacar que el tiempo de duración de los ensayos fue variable, la duración oscila entre 10 meses a 4.5 años.

Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los estudios incluidos en el meta-análisis, en general mostraron una calidad metodológica sólida ya que los cinco ensayos (Slamon et al., 2024; Slamon et al., 2021; Lu et al., 2021; Kalinsky et al., 2023; Shao et al., 2024) exhibieron un nivel de riesgo bajo en todos los dominios evaluados por la herramienta RoB 2 de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, la valoración global para cada uno de los estudios fue considerada de bajo riesgo de sesgo. Dado que todos los ensayos utilizaron una metodología aleatorizada, doble ciego y controlado con placebo, esto refuerza la validez interna de los resultados obtenidos y reportados en el presente metaanálisis (Figuras 2, 3).



Tabla 1- Características de los estudios incluidos.

Estudio y año de Publicación	Objetivo	Tipo de Estudio	Participantes	Intervenciones	Resultados
Slamon et al. (2024) (NATALEE)	Determinar si ribociclib más terapia endocrina adyuvante reduce el riesgo de recurrencia (supervivencia libre de enfermedad invasiva, en comparación con la terapia endocrina sola en pacientes con cáncer de mama temprano, HR positivo, HER2 negativo.	ECA: 2 grupos, doble ciego intervención: Ribociclib 400 mg + inhibidor de la aromatasa no esteroideo (NSAI) (n=2549) vs. Control: inhibidor de la aromatasa solo (n=2552).	Total: 5101 Mujeres: 5081 Hombres: 20 Edad: 24-90 años.	Ribociclib 400 mg/día (3 semanas activas, 1 semana de descanso) durante 3 años + inhibidor de la aromatasa no esteroideo (NSAI) letrozol 2,5 mg o anastrozol 1 mg durante ≥5 años. Mediana de seguimiento: 28 meses.	Se observó un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad invasiva con ribociclib más un NSAI en comparación con un NSAI solo. A los 3 años, la supervivencia libre de enfermedad invasiva fue del 90,4 % con ribociclib más un AINE y del 87,1 % con un NSAI solo (cociente de riesgo de enfermedad invasiva, recurrencia o muerte: 0,75; intervalo de confianza del 95 %: 0,62 a 0,91; p = 0,003).
Slamon et al. (2021) (MONALEESA-3)	Determinar si ribociclib mejora la supervivencia libre de progresión en comparación con fulvestrant en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-.	ECA: 2 grupos, doble ciego intervención: Ribociclib 600 mg más fulvestrant 500 mg IM (n= 484) vs. Control: Placebo más fulvestrant (n= 242).	Total: 726 pacientes Edad: ≥18 años	Ribociclib (600 mg diarios, 3 semanas activas y 1 de descanso) más fulvestrant (500 mg IM, día 1 de cada ciclo de 28 días más el día 15 del ciclo 1). Mediana de seguimiento: 56,3 meses.	Se observó un beneficio significativo en la supervivencia global (SG), con una supervivencia global media (SG) de 53,7 meses (IC del 95 %: 46,9-NR meses) en el grupo de ribociclib frente a 41,5 meses (IC del 95 %: 37,4-49,0 meses) en el grupo de placebo (HR: 0,73; IC del 95 %: 0,59-0,90).
Lu et al. (2021) (MONALEESA-7)	Evaluar la combinación de ribociclib con terapia endocrina (inhibidor de la aromatasa no esteroideo o tamoxifeno) y goserelina mejora la supervivencia libre de progresión y supervivencia global en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con cáncer de mama.	ECA, doble ciego, Intervención: Ribociclib 600 mg más goserelina y tamoxifeno (n= 335) vs. Control: Placebo (n= 337).	Total: 672 pacientes	Ribociclib (600 mg diarios, 3 semanas activas y 1 de descanso) más terapia endocrina (inhibidor de la aromatasa no esteroideo o tamoxifeno) y goserelina. Mediana de seguimiento: 53,5 meses.	La mediana de SG fue de 58,7 meses con ribociclib frente a 48,0 meses con placebo [cociente de riesgos instantáneos = 0,76; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 0,61–0,96]. La SG estimada por Kaplan-Meier a los 48 meses fue del 60 % y del 50 % con ribociclib y placebo, respectivamente.



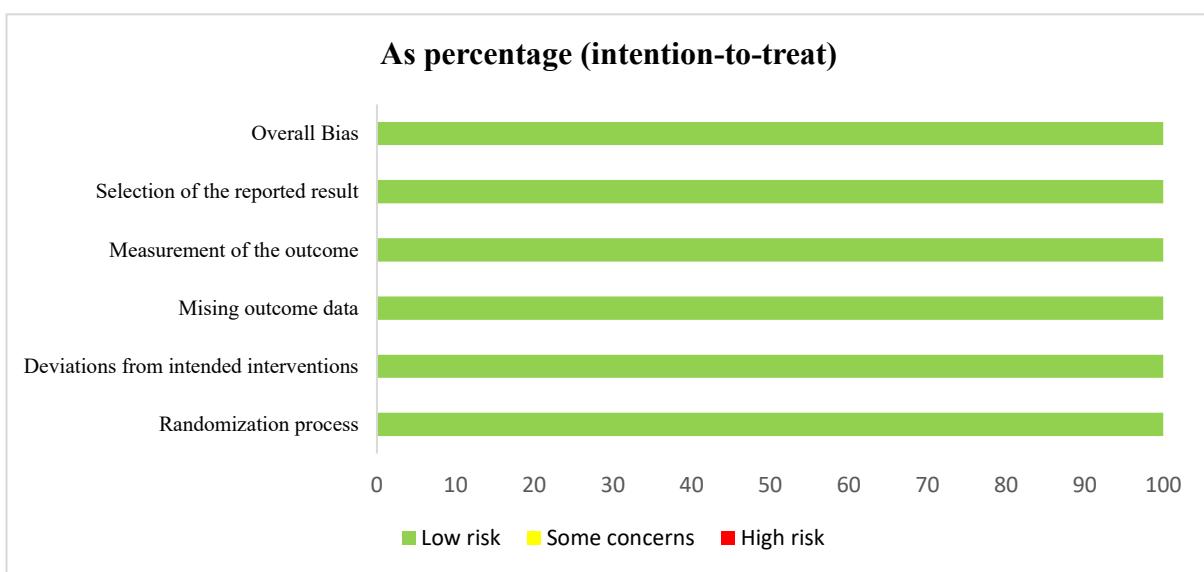
Estudio y año de Publicación	Objetivo	Tipo de Estudio	Participantes	Intervenciones	Resultados
Kalinsky et al. (2023) (MAINTAIN)	Evaluar si el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 4/6 (iCDK4/6) junto con terapia endocrina (TE) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en el cáncer de mama metastásico (CMM) (HR+) / (HER2-)	ECA doble ciego, controlado con placebo. Intervención: Ribociclib más terapia endocrina (n=60). Control: Placebo más terapia endocrina (n=59).	Total: 119 participantes. Mujeres: 118 participantes. Hombres: 1 participante.	Ribociclib 600 mg por vía oral una vez al día durante 21 días, seguido de 7 días de descanso, en ciclos de 28 días, más terapia endocrina (fulvestrant o exemestano). Mediana de seguimiento: 18.2 meses.	La mediana de duración del seguimiento fue de 18,2 meses (RIC: 10,1-28,8). Las participantes asignadas aleatoriamente a ribociclib tuvieron una mejor SSP en comparación con placebo (HR: 0,57; IC del 95 %, 0,39 a 0,85; P = 0,006).
Shao et al. (2024)	Evaluar la supervivencia libre de progresión con Ribociclib + Terapia endocrina.	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. ECA: 2 grupos. Intervención: Ribociclib más terapia endocrina (n=156). Control: Placebo más terapia endocrina (n=154).	Mujeres: 310 participantes. Edad: 22-80 años.	Ribociclib 600 mg/día durante 3 semanas seguidas de 1 semana de descanso (ciclo de 28 días) más inhibidor de la aromatasa no esteroideo o tamoxifeno y goserelina en premenopáusicas. En posmenopáusicas se utilizó letrozol. Mediana de seguimiento: 34.7 meses.	En la cohorte premenopáusica, la mediana de la SSP fue de 27,6 meses (IC del 95%: 14,7, 33,1) en el grupo de ribociclib y de 14,7 meses (IC del 95%: 10,9, 19,3) en el grupo de placebo (HR 0,67 [IC del 95%: 0,45, 1,01]). En la cohorte posmenopáusica, no se alcanzó la mediana de SSP (NR) (IC del 95 %: 24,8 meses, NR) en el brazo de ribociclib y de 18,5 meses (IC del 95 %: 12,8, 21,6) en el brazo de placebo (HR 0,40; IC del 95 %: 0,26, 0,62). La SSP de referencia a los 30 meses fue del 54,3 % (IC del 95 %: 41,9 %, 65,2 %) y del 23,0 % (IC del 95 %: 13,8 %, 33,5 %) en los brazos de ribociclib y placebo, respectivamente.



Figura 1. Distribución del riesgo de sesgo en los distintos dominios.

<u>Unique ID</u>	<u>Study ID</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
1	Slamon et. al (2024)	1	+	+	+	+	+	+
2	Slamon et al. (2021)	1	+	+	+	+	+	+
3	Lu et al. (2021)	1	+	+	+	+	+	+
4	Kalinsky et al. (2023)	1	+	+	+	+	+	+
5	Shao et al. (2024)	1	+	+	+	+	+	+

Figura 3. Evaluación acumulativa del riesgo general de sesgo de los estudios



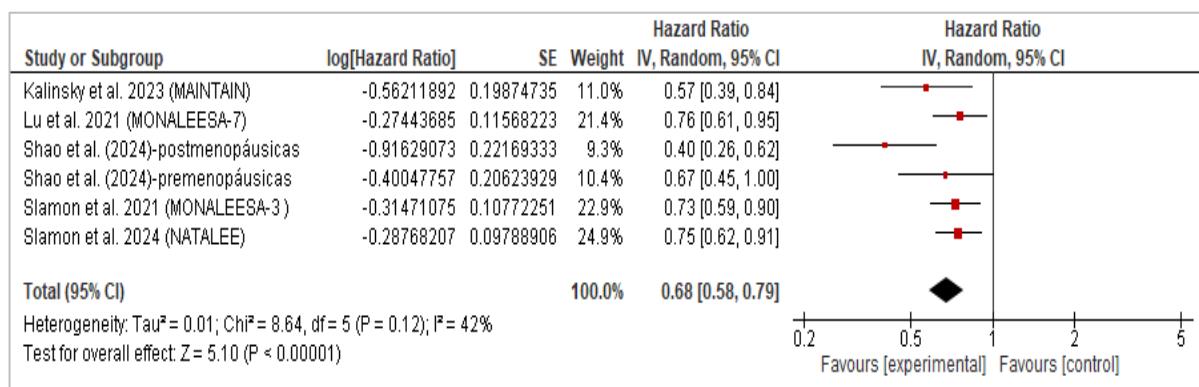
Metaanálisis de efectos aleatorios de eficacia

Eficacia del Ribociclib más terapia endocrina frente a terapia endocrina sola

La eficacia del Ribociclib combinada con terapia endocrina en el tratamiento de cáncer de mama HR+/HER2- temprano y metastásico fue valorado mediante un meta-análisis, utilizando los datos de los grupos de los ensayos clínicos aleatorizados. En el caso del ensayo de Shao et al. (2024), se utilizaron los datos por subgrupos tanto de las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas ya que no se contaba con un efecto o medición general.

La eficacia combinada muestra un Hazard Ratio combinado de 0,68 [IC del 95 %: 0.58;0.79]. El estadístico I^2 para la eficacia muestra una heterogeneidad de 42 %, con un valor p inferior a 0.00001, por lo que se emplea un modelo de efectos aleatorios para el meta-análisis (Figura 4).

Figura 4. Forest Plot de Eficacia de Ribociclib más TE vs TE sola en pacientes con cáncer temprano y metastásico HR+/HER2-



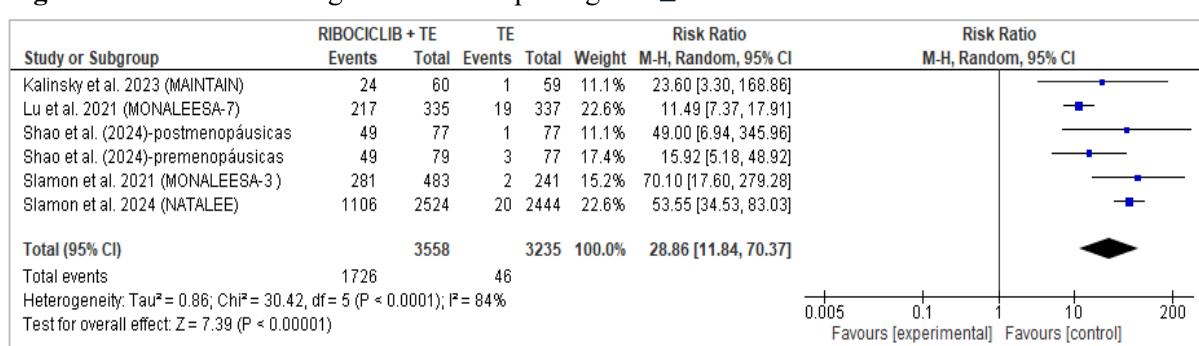
Meta-análisis de seguridad

En el análisis de seguridad, se priorizan los efectos adversos de grado ≥ 3 , dado su importancia en el contexto clínico a la hora de tomar decisiones. Debido a que no existe una similitud total en el reporte de datos de todos los estudios se enfoca en tres categorías: neutropenia, eventos hepáticos agrupados y prolongación del intervalo QT.

Neutropenia

El principal efecto adverso de grado ≥ 3 reportado en todos los estudios fue la neutropenia. El meta-análisis arrojó un valor de 28.86 [IC del 95 %: 11.84, 70.37]; con un valor p inferior a 0.00001. Los estudios incluidos en este análisis mostraron una heterogeneidad significativa, con un valor de I^2 de 84%, por lo que se utilizó un modelo de efectos aleatorios (*Figura 5*).

Figura 5. Forest Plot de Seguridad: Neutropenia grado ≥ 3



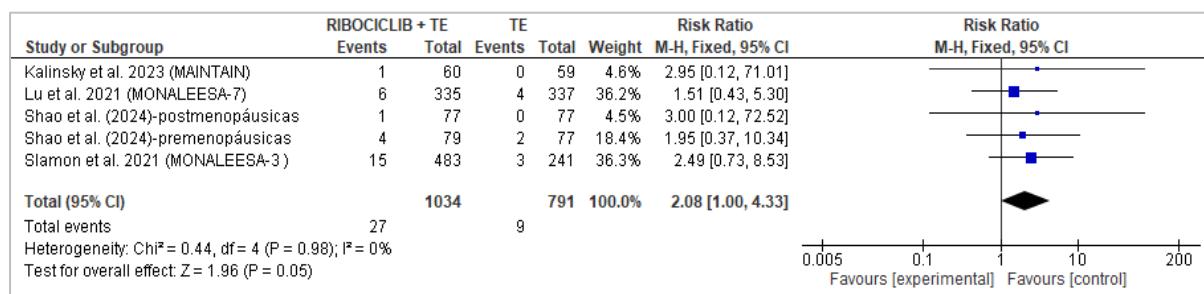
Prolongación del intervalo QT

Otro de los principales efectos adversos reportados en la mayoría de estudios, fue la prolongación del intervalo QT. Por lo que se realizó un meta-análisis de 4 estudios excluyendo al estudio Slamon et al.,



2024 (NATALEE), debido a que es el único ensayo que no reporta datos sobre este efecto adverso específico. El riesgo combinado muestra un valor de 2.08 [IC del 95 %: 1.00,4.33]. El estadístico I^2 muestra una heterogeneidad de 0 %, con un valor p de 0.05, por lo que se emplea un modelo de efectos fijos para su análisis (Figura 6).

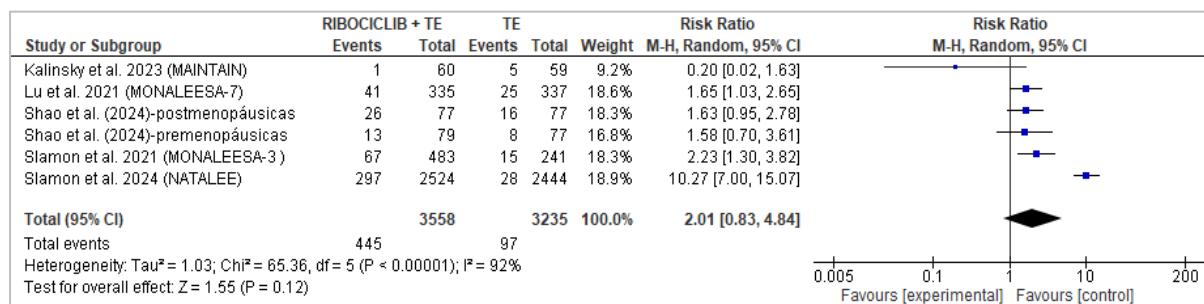
Figura 6. Forest Plot de Seguridad: Prolongación del intervalo QT grado ≥ 3



Eventos hepáticos adversos agrupados

Se agruparon los efectos adversos hepáticos (elevación de transaminasas y hepatotoxicidad) en una medida de efecto agrupada, con el fin de valorar el riesgo global de toxicidad hepática. El riesgo combinado muestra un valor combinado de 2.01 [IC del 95 %: 0.83,4.84], con una heterogeneidad de 92% y un valor p de 0.12, por lo que se emplea un modelo de efectos aleatorios (Figura 7).

Figura 7. Forest Plot de Seguridad: Eventos hepáticos adversos agrupados grado ≥ 3



Certeza de la Evidencia

Los desenlaces encontrados en el metana-análisis incluyeron los cinco ensayos clínicos aleatorizados. En cuanto a la eficacia, el tratamiento mostró una reducción significativa de la progresión o muerte. La certeza para el desenlace fue evaluada como alta según la evaluación GRADE (GRADEpro, s. f.). Respecto a la seguridad se evaluaron eventos adversos grado ≥ 3 como la neutropenia con una certeza de evidencia moderada, la prolongación del intervalo QT con una certeza de evidencia alta y los eventos hepáticos agrupados con una certeza de evidencia baja (Tabla 2).



Sesgos en la publicación

Para evaluar el sesgo de publicación se utilizó un gráfico de embudo (funnel plot). Se representa el error estándar del log (Hazard Ratio). El gráfico se muestra en la (Figura 8).

Figura 8. Funnel Plot de los estudios incluidos en el meta-análisis.

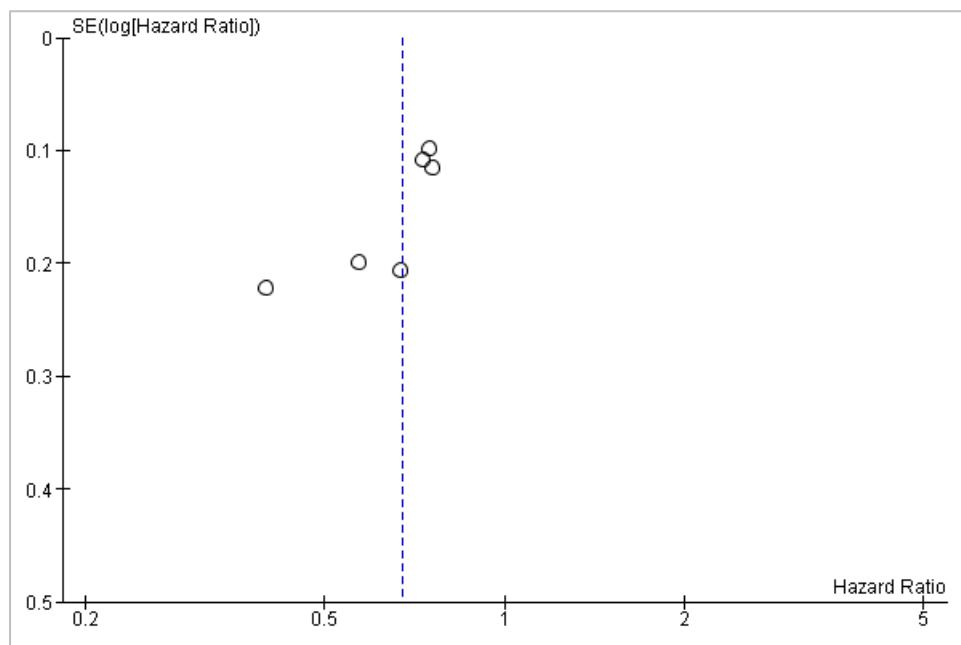


Tabla 2. Grade. Autor(es): Revisión sistemática con metaanálisis conducida por Md. Mario Carrasco, 2025

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ribociclib Más Terapia Endocrina	Terapia Endocrina Sola	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficacia (Supervivencia Libre De Progresión O Supervivencia Global) (seguimiento: mediana 34.7 meses ; evaluado con : Seguimiento)

5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3558/6793 (52.4%)	3235/6793 (47.6%)	HR 0.68 (0.58 a 0.79)	120 menos por 1.000 (de 163 menos a 76 menos)	⊕⊕⊕ Alta	
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	-------------------	-------------------	-----------------------	--	----------	--

Seguridad: Neutropenia grado ≥ 3 (seguimiento: mediana 34.7 meses ; evaluado con : RNA)

5	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	ninguno	1726/3558 (48.5%)	46/3235 (1.4%)	RR 28.86 (11.84 a 70.37)	396 más por 1.000 (de 154 más a 986 más)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	
---	--------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	---------	-------------------	----------------	--------------------------	---	----------------------------	--

Seguridad: Prolongación de intervalo QT (seguimiento: mediana 34.7 meses ; evaluado con : EKG)

4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	27/1034 (2.6%)	9/791 (1.1%)	RR 2.08 (1.00 a 4.33)	12 más por 1.000 (de 0 menos a 38 más)	⊕⊕⊕ Alta	
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	----------------	--------------	-----------------------	---	----------	--

Seguridad: Eventos hepáticos adversos agrupados (seguimiento: mediana 34.7 meses ; evaluado con : Perfil Hepático)

5	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	445/3558 (12.5%)	97/3235 (3.0%)	RR 2.01 (0.83 a 4.84)	30 más por 1.000 (de 5 menos a 115 más)	⊕⊕○○ Baja ^b	
---	--------------------	-------------	------------------------	-------------	-------------	---------	------------------	----------------	-----------------------	--	------------------------	--

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo. Explicaciones: a. Heterogeneidad del 84% b. Heterogeneidad del 92%

Pregunta: Ribociclib Más Terapia Endocrina comparado con Terapia Endocrina Sola para Pacientes con cáncer de mama HR+/HER2– premenopáusicas y postmenopáusicas

Configuración: Eficacia y seguridad del Ribociclib más terapia endocrina frente a terapia endocrina sola en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas con cáncer de mama HR+/HER2-



DISCUSIÓN

El meta-análisis incluyó datos de seis subgrupos de estudio, procedente de cinco ensayos clínicos aleatorizados (Slamon et al., 2024; Slamon et al., 2021; Lu et al., 2021; Kalinsky et al., 2023; Shao et al., 2024), se evaluó la eficacia y seguridad del ribociclib más terapia endocrina en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas con cáncer de mama temprano y metastásico HR+/HER2 –. El análisis incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados para la eficacia, mientras que para la seguridad se enfocó en tres eventos adversos grado ≥ 3 que eran consistentes con la mayoría de estudios incluidos. Para la neutropenia se incluyó cinco estudios, para la prolongación del intervalo QT cuatro y para los eventos adversos hepáticos agrupados cinco ensayos.

En primer lugar, la eficacia combinada fue de un $HR=0,68$ [IC del 95 %: 0,58 a 0,79], lo que reveló una reducción significativa del 32 % en cuanto a la progresión/muerte al incluir Ribociclib con terapia endocrina en el manejo de cáncer de mama temprano y metastásico HR+/HER2 –. Este hallazgo es estadísticamente significativo ($P= < 0.00001$), indicando que adicionar este fármaco confiere un beneficio sustancial en términos de supervivencia libre de progresión/muerte. La heterogeneidad entre los estudios fue moderada ($I^2 = 42\%$), la aplicación de un modelo de efectos aleatorios es adecuado para dar cuenta de esta variabilidad que podría deberse a la diferencia entre poblaciones tanto premenopáusicas como postmenopáusicas, dosis de administración de ribociclib, uso de inhibidores de la aromatasa no esteroideos, fulvestrant, goserelina o tamoxifeno como terapia endocrina coadyuvante de primera línea o posteriores y enfermedad temprana o metastásica.

En la actualidad, la literatura existente menciona que los inhibidores de CDK4/6 se prescriben según la experiencia individual de los médicos, los costos o la política de preferencia del hospital (Braal et al., 2021). Por otro lado, para Jerzak et al., 2023 el Ribociclib más un inhibidor de la aromatasa tiene recomendación de categoría 1 en las guías de la NCCN debido a los resultados de supervivencia global. Por lo tanto, la combinación terapéutica de Ribociclib con terapia endocrina en nuestro meta-análisis demuestra una reducción del riesgo de progresión o muerte de enfermedad, respaldando a este fármaco en cuanto a eficacia, durabilidad del beneficio y al momento de su elección en el contexto clínico.

En términos de seguridad, la adición de ribociclib a la terapia endocrina en el contexto de cáncer de mama HR+/HER2 – se asoció a un aumento significativo de eventos adversos de grado ≥ 3 ,



principalmente neutropenia, prolongación del intervalo QT y eventos adversos hepáticos agrupados. Los resultados de este meta-análisis demostraron un aumento estadísticamente significativo y clínicamente sustancial en el riesgo de neutropenia. El Risk Ratio de 28,86 [IC del 95 %: 11,84 a 70,37], indica una probabilidad de desarrollar neutropenia de 29 veces mayor en el grupo que recibió ribociclib más terapia endocrina versus la terapia endocrina sola. Este hallazgo tiene alta significancia estadística (Test for overall effect: Z=7.39, p= < 0.00001).

Si bien es cierto la heterogeneidad es alta ($I^2 = 84\%$) sin embargo, podría estar relacionada con las estrategias de monitorización, dosis-fármaco o principalmente con la falta de datos unificados o grados específicos de neutropenia de algunos estudios. Para Ji et al., 2024 las dosis de ribociclib entre 50 a 1200 mg se asocian con una mayor probabilidad de neutropenia grado ≥ 3 , por lo que recomienda mitigar el efecto con reducción en las dosis. Además, un análisis de covariables mostró que el efecto de ribociclib no se ve afectado por la edad, raza, peso corporal o uso de letrozol, anastrozol o fulvestrant (Ji et al., 2024).

En el caso de la evaluación de la prolongación del intervalo QT el presente meta-análisis mostró un Risk Ratio de 2,08 [IC del 95 %: 1.00 a 4.33], lo que sugiere una duplicación del riesgo en el grupo de ribociclib más terapia endocrina. Los resultados demostraron significancia estadística ($p=0.05$), aunque no existió heterogeneidad ($I^2 = 0 \%$) entre los estudios incluidos, debido a que todos midieron esta variable de forma clara y concisa. Para Wekking et al., 2023 la cardiotoxicidad se atribuye principalmente a los efectos de ribociclib sobre los canales de potasio y sodio. Al inhibir la expresión de KCNH2, un gen que codifica el canal de potasio, y aumentar la expresión SCN5A Y SNTA1, que codifica los canales de sodio y sintofina- $\alpha 1$ produce una prolongación del intervalo QT. El resultado tiene significancia estadística por lo que es de suma importancia mantener un monitoreo continuo con electrocardiograma de forma periódica al administrar el fármaco.

La toxicidad hepática fue valorada con la suma de eventos hepáticos que incluyó la elevación de transaminasas y hepatotoxicidad. Los resultados del meta-análisis revelan que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de toxicidad hepática en el grupo de ribociclib más terapia endocrina versus terapia endocrina sola. El Risk Ratio fue de 2,01 [IC del 95 %: 0,83 a 4,84] lo que sugiere una tendencia a duplicar el riesgo en el grupo experimental, pero con un valor p de 0.12 que



confirma la ausencia de significancia estadística. De forma análoga se observó, alta heterogeneidad ($I^2 = 92\%$) por lo que la variabilidad abrumadora entre los estudios es evidente y podría estar relacionada a las definiciones de toxicidad hepática utilizadas que fue diferente en todos los estudios y al número de eventos reportados. En un meta-análisis donde se comparó los eventos adversos de todos los inhibidores CDK4/6, el ribociclib mostró un mayor riesgo de toxicidad hepática que palmociclib y amebaciclib principalmente para eventos adversos grado 3-4, siendo la tasa de toxicidad mayor en pacientes metastásicos(Onesti & Jerusalem, 2021). Por lo tanto la alta variabilidad y heterogeneidad sugieren la vigilancia de la función hepática de forma continua para velar la seguridad del paciente e individualizar su manejo.

A pesar que los cinco ensayos clínicos aleatorizados incluidos presentaron un riesgo bajo de sesgo según la herramienta RoB2 de Cochrane, se reconoce las limitaciones del presente meta-análisis basadas principalmente en la heterogeneidad poblacional, tiempo de tratamiento, fármacos utilizados como terapia endocrina, etapa de cáncer de mama y reporte variable de eventos adversos. Estas variables podrían haber influido en la magnitud del efecto estimado. Se utilizó un diagrama de embudo (funnel plot) para explorar el sesgo de publicación. La simetría observada sugiere baja probabilidad de sesgo, aunque debe ser tomado con cautela debido al número reducido de estudios incluidos.

En cuantó a la calidad de la evidencia de los desenlaces valorados mediante el sistema GRADE, es alta para la eficacia de ribociclib en contexto de cáncer de mama temprano y metastásico HR+/HER2-, y la valoración en el desenlace de seguridad para la neutropenia fue moderada, para la prolongación del intervalo QT alta y para los eventos adversos hepáticos agrupados baja. Finalmente, este meta-análisis ofrece evidencia robusta para respaldar el uso de ribociclib más terapia endocrina como una estrategia eficaz para mejorar la supervivencia libre de progresión/muerte en mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama temprano y metastásico HR+/HER2-.

CONCLUSIONES

En conclusión, el presente meta-análisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados ha consolidado evidencia que confirma el impacto clínico significativo de ribociclib en combinación con terapia endocrina para el tratamiento de cáncer de mama temprano y metastásico HR+/HER2-.



Se demostró un retraso estadísticamente significativo de 32 % en cuanto a la progresión/muerte (HR=0,68; IC del 95 %: 0,58 a 0,79) al incluir ribociclib con terapia endocrina en el manejo de cáncer de mama temprano y metastásico HR+/HER2 – tanto en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas, un hallazgo respaldado por una valoración GRADE alta para este desenlace de eficacia.

El perfil de seguridad reveló que la adición de ribociclib a la terapia endocrina se asocia con un aumento altamente significativo de neutropenia de 29 veces mayor que en las personas que reciben terapia endocrina sola, un efecto consistente con el mecanismo de acción del fármaco y que requiere en la práctica clínica de una monitorización periódica que permita la modificación o reducción de dosis de ribociclib. Por otro lado, se evidenció un riesgo de dos veces mayor riesgo para la prolongación del intervalo QT (2.08; IC del 95 %: 1.00 a 4.33) que alcanzo significancia estadística y eventos hepáticos agrupados (201; IC del 95 %: 0.83 a 4.84), los hallazgos de este meta-análisis no alcanzaron significancia estadística. La heterogeneidad fue nula para la prolongación del intervalo QT con una certeza de la evidencia alta pero baja para la toxicidad hepática con una alta heterogeneidad. Sin embargo, a pesar de que no hay significancia estadística para este evento, se subraya la importancia de la vigilancia clínica y de laboratorio de perfil hepático.

En síntesis, adicionar ribociclib a la terapia endocrina en el manejo de cáncer de mama HR+/HER2- representa un manejo terapéutico efectivo con la necesidad de monitorización continua valores hematológicos, electrocardiograma y función hepática. Estudios futuros deberían validar aún más estos hallazgos sobre todo el uso de inhibidores CDK4/6 en cáncer de mama en estadios tempranos junto con el perfil de seguridad, lo que permitirá evaluar de forma mas precisa el beneficio-riesgo en subpoblaciones específicas, contribuyendo a un manejo más efectivo y humanizado del cáncer de mama.

Financiación

Los autores declarán que no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Braal, C. L., Jongbloed, E. M., Wilting, S. M., Mathijssen, R. H. J., Koolen, S. L. W., & Jager, A. (2021). Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*, 81(3), 317-331. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01461-2>
- Cao, L.-Q., Sun, H., Xie, Y., Patel, H., Bo, L., Lin, H., & Chen, Z.-S. (2024). Therapeutic evolution in HR+/HER2- breast cancer: From targeted therapy to endocrine therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1340764>
- GRADEpro. (s. f.). Recuperado 3 de agosto de 2025, de <https://www.gradepro.org/>
- Jerzak, K. J., Bouganim, N., Brezden-Masley, C., Edwards, S., Gelmon, K., Henning, J.-W., Hilton, J. F., & Sehdev, S. (2023). HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treatment in the First-Line Setting: Expert Review. *Current Oncology*, 30(6), 5425-5447. <https://doi.org/10.3390/curroncol30060411>
- Ji, Y., Schiller, H., Yang, S., Quinlan, M., Darstein, C., Huth, F., Winter, S., & Chakraborty, A. (2024). Use of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data to Develop the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib for Patients with Advanced Breast Cancer. *Clinical Pharmacokinetics*, 63(2), 155-170. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01338-z>
- Kalinsky, K., Accordino, M. K., Chiuzan, C., Mundi, P. S., Sakach, E., Sathe, C., Ahn, H., Trivedi, M. S., Novik, Y., Tiersten, A., Raptis, G., Baer, L. N., Oh, S. Y., Zelnak, A. B., Wisinski, K. B., Andreopoulou, E., Gradishar, W. J., Stringer-Reasor, E., Reid, S. A., ... Hershman, D. L. (2023). Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 41(24), 4004-4013. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02392>
- Katsura, C., Ogunmwonyi, I., Kankam, H. K., & Saha, S. (2022). Breast cancer: Presentation, investigation and management. *British Journal of Hospital Medicine*, 83(2), 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>
- Lu, Y.-S., Im, S.-A., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Cardoso, F., Harbeck, N., Hurvitz, S., Chow, L., Sohn, J., Lee, K. S., Campos-Gomez, S., Villanueva Vazquez, R., Jung, K. H., Babu, K. G.,



Wheatley-Price, P., De Laurentiis, M., Im, Y.-H., Kuemmel, S., ... Tripathy, D. (2022). 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. *Clinical Cancer Research*, 28(5), 851-859. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>

Onesti, C. E., & Jerusalem, G. (2021). CDK4/6 inhibitors in breast cancer: Differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 21(3), 283-298. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1852934>

RoB 2: Una herramienta Cochrane revisada de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados | Cochrane Bias. (s. f.). Recuperado 30 de junio de 2025, de https://methods-cochrane-org.translate.goog/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc

Rugo, H. S., Bardia, A., Gradishar, W. J., Hamilton, E. P., Hurvitz, S. A., Jhaveri, K., Mahtani, R., & Tolaney, S. M. (2025). Expert consensus on treating HR+/HER2- metastatic breast cancer based on real-world practice patterns observed in the RETRACT survey of US oncologists. *The Breast: Official Journal of the European Society of Mastology*, 82, 104485. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2025.104485>

Shao, Z., Tong, Z., Liu, Q., Li, W., Cai, L., Shen, K., Li, H., Wang, C., Yang, J., Song, Z., Wang, S., Luo, T., Zhao, W., Wang, H., Pan, Y., Nie, J., Zeng, X., Bai, Y., Chiang, W., ... Xu, B. (2024). Initial ribociclib plus endocrine therapy for HR+/HER2– advanced breast cancer in pre- and postmenopausal Chinese women: Primary results from a phase 2 randomized study. *Cancer Medicine*, 13(15), e7408. <https://doi.org/10.1002/cam4.7408>

Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Jerusalem, G., Laurentiis, M. D., Im, S., Petrakova, K., Bianchi, G. V., Martín, M., Nusch, A., Sonke, G. S., Cruz-Merino, L. D. la, Beck, J. T., Ji, Y., Wang, C., Deore, U., Chakravartty, A., Zarate, J. P., Taran, T., & Fasching, P. A. (2021). Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized



MONALEESA-3 trial: Updated overall survival. *Annals of Oncology*, 32(8), 1015-1024.

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>

Slamon, D., Lipatov, O., Nowecki, Z., McAndrew, N., Kukielka-Budny, B., Stroyakovskiy, D., Yardley, D. A., Huang, C.-S., Fasching, P. A., Crown, J., Bardia, A., Chia, S., Im, S.-A., Ruiz-Borrego, M., Loi, S., Xu, B., Hurvitz, S., Barrios, C., Untch, M., ... Hortobagyi, G. (2024). Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 390(12), 1080-1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488>

Wekking, D., Lambertini, M., Dessì, M., Denaro, N., Bardanzellu, F., Garrone, O., Scartozzi, M., & Solinas, C. (2023). CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer: Focus on toxicity and safety. *Seminars in Oncology*, 50(6), 131-139.

<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2024.01.002>

Xiong, X., Zheng, L.-W., Ding, Y., Chen, Y.-F., Cai, Y.-W., Wang, L.-P., Huang, L., Liu, C.-C., Shao, Z.-M., & Yu, K.-D. (2025). Breast cancer: Pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>

