



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Letrozol con palbociclib versus letrozol solo como tratamiento de  
primera línea para cáncer de mama HR+/HER2- avanzado:

Revisión sistemática y metaanálisis

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

**AUTOR:**

Barros Sevillano, Jaylin Shamir (orcid.org/0000-0003-2997-2092)

**ASESOR:**

Dr. Barboza Meca, Joshuan Jordano (orcid.org/0000-0002-2896-1407)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades No Transmisibles

**LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:**

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO – PERÚ

2023

## **DEDICATORIA**

### **A MI FAMILIA**

A mi madrecita Marcela Sevillano López por su amor incondicional y apoyo en cada reto que me he trazado, a mi papá Luciano Barros Flores que desde el cielo sé que siempre nos está viendo y cuidando, a mi hermana Kelva Quiñones Sevillano por su gran ejemplo, a mi hermano Yeymi Barros Sevillano por su compañía y ser mi mejor confidente y a todo el resto de mi familia por cada apoyo para que este sueño se haga realidad.

### **A MIS AMIGOS**

Por su sincera amistad, apoyo y aportes que han enriquecido mi experiencia académica y personal durante estos años. Asimismo, a mis compañeros mayores por cada contribución que ha dejado una marca indeleble en este viaje académico.

## **AGRADECIMIENTO**

### **A DIOS**

Por mostrarme nuevos caminos llenos de esperanzas a pesar de las dificultades que nos mande la vida y por multiplicar mis ganas de seguir triunfando para poder cambiar muchas vidas mediante la medicina.

### **A MI ASESOR**

Joshuan Barboza por su experta orientación con apoyo constante a lo largo de este proceso académico. Sus valiosas sugerencias y comentarios fueron fundamentales para el desarrollo y mejora de esta investigación.

**JAYLIN SHAMIR BARROS SEVILLANO**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

Carátula	
Dedicatoria .....	ii
Agradecimiento.....	iii
Índice de contenido.....	iv
Índice de tabla.....	v
Índice de figuras.....	vi
Resumen .....	vii
Abstract.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO .....	4
III. METODOLOGÍA.....	10
3.1. Tipo y diseño de investigación .....	10
3.2. Variables y operacionalización .....	10
3.3. Población, muestra y muestreo .....	11
3.4. Procedimientos y técnicas .....	13
3.5. Análisis de datos .....	15
3.6. Aspectos éticos .....	15
IV. RESULTADOS.....	16
V. DISCUSIÓN .....	25
VI. CONCLUSIONES.....	29
VII. RECOMENDACIONES .....	30
REFERENCIAS .....	31
ANEXOS	

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Resumen de las características de los estudios incluidos.....	18
<b>Tabla 2.</b> Resumen de las características de los participantes de los ensayos clínicos.....	20
<b>Tabla 3.</b> Resumen de resultados de eficacia primarios y secundarios.....	22
<b>Tabla 4.</b> Resumen de seguridad de los ensayos clínicos incluidos.....	23

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo de selección de estudios .....	16
<b>Figura 2.</b> Metaanálisis de supervivencia libre de progresión .....	21
<b>Figura 3.</b> Metaanálisis de subgrupos sobre supervivencia libre de progresión según edad, terapia hormonal previa y sitio de metástasis .....	23
<b>Figura 4.</b> Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos .....	24

## RESUMEN

La terapia más efectiva para el cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos (HR+)/receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) aún no ha sido determinada. Por lo tanto, se realizó esta revisión sistemática para resumir la eficacia y seguridad del palbociclib más letrozol versus letrozol. Se realizó una exploración en las bases de PubMed, Embase, OVID/Medline, Web of Science y Scopus. La eficiencia de las opciones de tratamiento se midió en términos de supervivencia libre de progresión, la supervivencia general y la tasa de respuesta objetiva. En total se incluyeron tres estudios con 1267 pacientes. Los estudios PALOMA-4 y PALOMA-2 mostraron que palbociclib más letrozol prolongaba la supervivencia libre de progresión con una mediana: 21,5 frente a 13,9 meses (HR 0.68, IC 95% 0.53 - 0.87;  $p=0.0012$ ) y mediana de 27.6 meses frente a 14.4 meses (HR 0.56, IC 95% 0.461-0.687;  $p<0.0001$ ), según corresponda. PALOMA-1,TRIO-18 determinó que la mediana de supervivencia global no presentó diferencia estadísticamente significativa (HR 0.897, IC 95% 0.623-1.294,  $p=0.281$ ). Respecto a la seguridad, la neutropenia (86.6% frente a 10.3%) y leucopenia (56.6% frente a 6.6%) fueron los efectos adversos más frecuentes. En conclusión, palbociclib más letrozol como primera línea aumentó en gran medida la supervivencia libre de progresión. No obstante, se necesitan mayores estudios para determinar bien la supervivencia global.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, terapia endocrina, receptor hormonal positivo, letrozol, palbociclib.

## ABSTRACT

The most effective therapy for hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer has not yet been determined. Therefore, this systematic review was conducted to summarize the efficacy and safety of palbociclib plus letrozole versus letrozole. A search of PubMed, Embase, OVID/Medline, Web of Science y Scopus. databases was performed. The efficiency of the treatment options was measured in terms of progression-free survival, overall survival and objective response rate. In total, three studies with 1267 patients were included. The PALOMA-4 and PALOMA-2 studies showed that palbociclib plus letrozole prolonged progression-free survival with a median: 21.5 vs. 13.9 months (HR 0.68, 95% CI 0.53 - 0.87; p=0.0012) and median 27.6 months vs. 14.4 months (HR 0.56, 95% CI 0.461-0.687; p<0.0001), as appropriate. PALOMA-1,TRIO-18 determined that median overall survival did not present statistically significant difference (HR 0.897, 95% CI 0.623-1.294, p=0.281). Regarding safety, neutropenia (86.6% vs. 10.3%) and leukopenia (56.6% vs. 6.6%) were the most frequent adverse effects. In conclusion, palbociclib plus letrozole as first line greatly increased progression-free survival. However, further studies are needed to determine overall survival well.

**Keywords:** breast cancer, endocrine therapy, hormone receptor positive, letrozole, palbociclib.

## I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la forma más habitual de cáncer detectada en mujeres alrededor del mundo, representa hasta el 35% de pacientes oncológicos y es la principal razón de mortalidad relacionada con el cáncer en el género femenino (1). En consecuencia, las féminas terminan por disipar la mayor cantidad de años de vida ajustados por discapacidad a causa del cáncer de mama comparado con cualquiera otra índole de cáncer que las pueda afectar (2).

Debe tenerse en cuenta el alcance de la enfermedad oncológica para determinar un tratamiento adecuado. El cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) inoperable representa del 5 al 10 % de casos metastásicos iniciales (3). La metástasis conduce al fracaso del tratamiento y lleva a la muerte de muchos pacientes (4). Aunque las probabilidades de sobrevivir cinco años con un cáncer de mama localmente avanzado son del 99%, se limitan al 25 % para personas diagnosticadas con enfermedad metastásica (5). Las pacientes con cáncer de mama metastásico suelen tener entre dos y tres años de vida tras el diagnóstico. (6-8), por lo que el pronóstico está íntimamente relacionado con la metástasis.

Otro punto importante para el tratamiento es definir el subtipo molecular según la los receptores hormonales (HR), que incluyen a los receptores de progesterona (RP), receptores de estrógeno (RE), y la sobreexpresión de los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) (9). En cáncer de mama aproximadamente el 70 % son HR+ y HER2- (10) y constituyen factores de riesgo para volverse invasivos, más aún en los primeros cinco años posteriores a un diagnóstico histopatológico. Asimismo, las RE y/o RP positivos son aspirantes a tratamiento endocrinológico tanto neoadyuvante o adyuvante (10).

El tipo de cáncer hormonosensible donde las proteínas reguladoras pueden actuar como correpresores o coactivadores para la modularización de acciones de los RE que aumentan la actividad en la transcripción de los componentes de ADN reconocidos como integrantes de respuesta a la hormona de estrógeno dan como resultado proliferación celular y supervivencia (13). En consecuencia, las terapias endocrinas que interrumpen la síntesis de estrógenos o que interfieren la

señalización se han convertido en una parte muy importante del manejo oncológico mamario dependiente de hormonas.

Por otro lado, dado que en las mujeres posmenopáusicas la principal fuente de estrógeno proviene de la transformación de la androstenediona en estrona, mediada por la aromatasa en los tejidos fisiológicos periféricos, también se desarrollaron a los inhibidores de la aromatasa los cuales se han empleado como intervención médica para el cáncer de mama con metástasis por más de dos décadas (11). Los de primera y segunda generación aparentemente no eran superiores al tamoxifeno (11), pero los de tercera generación (exemestano, letrozol y anastrozol), han demostrado resultados muy prometedores (12).

La división celular está controlada principalmente por un complejo compuesto por ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (CDK), por lo que la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6) es otra importante diana farmacológica para los subtipos tipo de cáncer de mama HR+ (13). Los fármacos aprobados por la FDA son palbociclib, abemaciclib y ribociclib.

Los individuos con CMLA con frecuencia experimentan complicaciones y afectación visceral, mostrando resistencia a diversas terapias antitumorales. Como consecuencia, tienen un pronóstico desfavorable y pocas perspectivas de recuperación. Sin embargo, en los últimos años, la combinación de fármacos dirigidos a inhibir múltiples vías de progresión del cáncer ha llevado a una mejora constante en la eficacia del tratamiento y en la supervivencia de estos pacientes.

En consecuencia, la quinta guía de Consenso internacional de la escuela europea de oncología (ABC-5) (14), recomienda de primera línea a los inhibidores de aromatasa con los CDK4/6, sin embargo, algunos datos de esta combinación no se han mostrados concisos y no existe la recomendación de la combinación preferida (15). Asimismo, los estudios que detallan los factores predictivos de respuesta a esta terapia endocrina combinada han sido escasos en la literatura.

Por lo tanto, se formuló el siguiente **problema de investigación**: ¿existe diferencia respecto a eficacia y seguridad del letrozol con palbociclib versus letrozol como tratamiento de primera línea para cáncer de mama HR+/HER2- avanzado en mujeres posmenopáusicas?

Se ha demostrado que en pacientes con HR+, la terapia endocrina actual de primera línea por sí sola puede proporcionar solo un ligero beneficio y en otros tipos de tumores oncológicos incluso podrían simplemente no responder en lo más mínimo (16). La falta de respuesta se asocia con la resistencia adquirida a estos medicamentos, dado que se ha comprobado que está vinculada con altos índices de mutación y una gran diversidad subclonal (17). Por ende, existe la necesidad de nuevas opciones de combinar el tratamiento endocrino de primera línea con otros agentes de diversas líneas farmacológicas.

En ese sentido, al combinar dos grupos como el letrozol más palbociclib mostró resultados muy prometedores (18). Basándose en estos resultados, esta combinación ha sido aprobada en varios países, entre ellos Japón, para el manejo oncológico mamario recurrente o incurable (19). Asimismo, las pautas se han ampliado para incluir a un CDK4/6 como tratamiento de primera línea.

No obstante, otros análisis sobre esta misma combinación, no se evidenció un beneficio neto respecto a la supervivencia global (15). Esto sugiere que la respuesta combinada podría prolongarse en un subgrupo particular. En consecuencia, a la fecha existe la necesidad muy grande de seguir ampliando el conocimiento en el tema mediante un metaanálisis.

Por ende, el estudio tuvo por **objetivo general** comparar la eficacia y seguridad del letrozol con palbociclib versus letrozol como tratamiento de primera línea para cáncer de mama HR+/HER2- avanzado en mujeres posmenopáusicas. Al mismo tiempo los **objetivos específicos** fueron: determinar las medidas de efecto de los desenlaces primarios y secundarios; y, asimismo, determinar la seguridad de los ensayos clínicos que comparan la eficacia y seguridad del letrozol con palbociclib versus letrozol como tratamiento de primera línea para cáncer de mama HR+/HER2- avanzado en mujeres posmenopáusicas.

Por otro lado, la **hipótesis de investigación** fue la siguiente: existe diferencia respecto la eficacia y seguridad del letrozol con palbociclib versus letrozol como tratamiento de primera línea para cáncer de mama HR+/HER2- avanzado en mujeres posmenopáusicas.

## II. MARCO TEÓRICO

Xu B et al (2022) en la investigación multinacional PALOMA-4 analizaron la seguridad y eficacia del letrozol-palbociclib versus placebo-letrozol en la región asiática con posmenopáusicas diagnosticadas con tumoración maligna de mama ER+/HER2- avanzado. Fue un estudio clínico aleatorizado de fase tres con un total de 340 posmenopáusicas sin tratamiento previo con un seguimiento de 53 meses, donde mostró que la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador fue de 22 (16,6-24,9) meses con la combinación de interés PAL-LET y de 14 (13,7-16,6) meses con solo letrozol con HR de 0,68 (IC del 95%, 0.53-0.87);  $p=0,0012$ . Se reportó neutropenia con clasificación 3 y/o 4 en cerca de 9 de cada 10 participantes en el brazo de palbociclib frente al uno por ciento del placebo, siendo el efecto más frecuente. Se concluyó que en la población asiática el grupo experimental demostró una mejor supervivencia libre de progresión en confrontación con el brazo de placebo-letrozol. La seguridad farmacológica fue favorable sin nuevos hallazgos (20).

Rugo HS et al (2019) en el estudio PALOMA-2 evaluaron la seguridad y eficacia del letrozol-palbociclib como medicación de primera instancia para el cáncer de mama ER+/HER2- avanzado en un seguimiento prolongado. Pesquisa clínica aleatorizado de fase tres de 666 posmenopáusicas con seguimiento promedio de 38 meses. Se informó que la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador fue de manera más significativa prolongada con palbociclib-letrozol versus placebo-letrozol por intención a tratar en la población, con una mediana de 28 meses (IC al 95 %; 22 al 30) versus 15 meses (IC 12 a 17), respectivamente con un HR 0,56 (95 % IC 0,46-0,69);  $p<0,0001$ . La disminución de neutrófilos fue la molestia adversa más común en el conjunto de palbociclib-letrozol (81,8 % versus 6,3 % con placebo-letrozol). Se concluyó que la combinación palbociclib-letrozol demostró una mejor supervivencia libre de progresión en contrapuesto de letrozol-placebo para la población general. Asimismo, el perfil de seguridad siguió siendo favorable (21).

Finn RS et al (2020) en el estudio PALOMA-1 evaluaron la supervivencia global del palbociclib más letrozol versus placebo-letrozol como manejo de inicial de la

enfermedad oncológica mamaria ER+/HER2- avanzada. Fue un ensayo clínico aleatorizado de fase dos el cual contó con 165 posmenopáusicas con un seguimiento mediano de 64,7 meses. Los resultados mostraron que la mediana de supervivencia general en los brazos de palbociclib más letrozol y letrozol solo fue de 37,5 y 34,5 meses respectivamente. Asimismo, el cociente de HR estratificado resultante fue de 0,897 (IC del 95%: 0,623-1,294; p 0,281). Por ello, se concluyó que el tratamiento con palbociclib más letrozol condujo a una mejora numérica pero no estadísticamente significativa en la mediana de la supervivencia general (18).

Xu B et al (2021) evaluaron la farmacocinética, actividad y seguridad del letrozol-palbociclib como terapia inicial en cáncer de mama ER+/HER2- avanzado en mujeres chinas. Fue un ensayo abierto de fase uno con brazo único con un total de 26 pacientes. Recibieron palbociclib 125 mg más letrozol 2,5 mg una vez al día. Después de dosis únicas y múltiples, la concentración plasmática máxima de palbociclib fue de 82 y 140 ng/ml, la depuración aparente fue de 52,4 y 50 l/h y el tiempo de vida media fue de 23,5 y 27,3 h, respectivamente. La mediana de la supervivencia libre de progresión reportada fue de 18,6 meses (IC al 95% 6.5-27.7). Los efectos adversos más comúnmente reportados resultaron ser la neutropenia (n=26; 100 % de los pacientes), leucopenia (n=25; 96,2 %) y anemia (n=17; 65,4 %). En conclusión, los parámetros farmacocinéticos son comparables a los de una población no asiática, por lo tanto, no es necesario realizar ajustes en la dosis según el origen étnico chino. Además, se observó que palbociclib-letrozol tienen una seguridad tolerable y aceptable. (22).

Rugo HS et al (2023) evaluaron la eficacia de palbociclib más letrozol versus letrozol solo como terapia endocrina de primera línea con HR+/HER2- localmente avanzados. Diseñaron una investigación de cohorte de tipo retrospectivo con 796 pacientes  $\geq 65$  años. Se halló que la supervivencia libre de progresión en el mundo real fue de 22 (IC del 95 %, 20-30) meses para palbociclib más letrozol frente a 16 (13-19) meses para letrozol (HR 0,6 [0,5-0,7]; p <0,001). Por otro lado, no se consiguió la mediana de supervivencia general en el grupo de palbociclib más letrozol versus 43,4 meses (30 – no estimable) con letrozol (HR 0,56 [0,4-0,7]; p

<0,001). Se concluyó que, el palbociclib más letrozol fue superior que el letrozol solo, aunque este beneficio no fue significativo en la supervivencia general (23).

Brufsky A, et al (2022) evaluaron la efectividad en el mundo real de letrozol-palbociclib versus placebo-letrozol para el problema oncológico mamario con metástasis hepático o pulmonar. Aplicaron un análisis retrospectivo utilizó la base de datos de registros médicos electrónicos de Flatiron Health, el cual incluyeron 551 pacientes, 330 (60 %) con palbociclib más letrozol y 221 (40 %) con letrozol solo. Se encontró que, la intervención versus letrozol solo se asoció de forma significativa con una supervivencia libre de progresión en el mundo real prolongado (HR=0,56) y supervivencia general (HR=0,58) (ambos de  $p < 0,001$ ) en todos los pacientes. Se concluyó que, agregar la combinación dual de letrozol-palbociclib como terapia inicial aumenta de significativamente la supervivencia libre de progresión e incluso la supervivencia general en enfermos (24).

El cáncer de mama se genera en los lóbulos, el tejido conectivo de la mama. Aunque son posibles varios criterios y clasificaciones, los tipos más representativos se pueden separar en cuatro según los sub tipos moleculares: luminal A, luminal B, HER2+ y triple negativo. Tanto los aspectos hormonales como los relacionados con la reproducción sin duda alguna contribuyen al incremento del cáncer de mama, especialmente cuando se presentan niveles altos de estrógeno en el suero sanguíneo (25).

El pronóstico viene determinado por los tejidos abarcados por la enfermedad. El alcance anatómico de la enfermedad, que suele ser específica de cada estado, es la forma en que se reconocen los CMLA: a) IIIB el cual se define como T4: [Tumoración de tamaño variable que llega a la piel o pared torácica con úlceras o nódulos tipo macroscópicos]; y b) IIIC definida como N3: [presencia de metástasis a los ganglios a nivel infraclavicular e ipsilateral; o en ganglio linfático en zona mamaria interna ipsilateral con extensión a ganglios linfáticos a nivel axilar de nivel I, II; o extensión a ganglios linfáticos pero supraclaviculares ipsilaterales].

El RE es otro factor determinante importante, ya que alrededor del 72.5% de los casos de cáncer de mama invasivo se diferencian por tener niveles significativos

de este receptor. Este paso de diferenciación es una necesidad para elegir a aquellas personas que más se verán beneficiadas con una terapia casi personalizada con las hormonas.

Entre los fármacos hormonales se encuentra la familia de receptores de estrógenos, reguladores a la baja de estos receptores e inhibidores de la aromatasa de tercera generación (26). La aromatasa convierte los andrógenos producidos por las glándulas suprarrenales en estrógenos. Debido a la importancia de esta transformación, se emplean inhibidores de la aromatasa en diversos contextos para el tratamiento del cáncer de mama. Estos se han clasificado como esteroides (por ejemplo, exemestano) o no esteroides (como anastrozol y letrozol).

En la vía de biosíntesis de estrógenos, el letrozol es un reversible y altamente selectivo que se puede unir a la enzima limitante de la velocidad P450 aromatasa, asimismo, letrozol puede prevenir la conversión de testosterona en estradiol y de androstenediona en estrona (27). Es en promedio 20 veces más fuerte que el anastrozol para inhibir la enzima aromatasa dentro de las células de roedores, células fibroblásticas adiposas y en células cancerosas (28). En especial, en mujeres posmenopáusicas, el fármaco de interés letrozol da como resultado supresión de estrógenos hematológicos significativamente mayor y una mayor inhibición de la aromatización in vivo que el anastrozol (29).

En pruebas de laboratorio, letrozol oral (biodisponibilidad cerca del 100%) se absorbe completo y rápido con una distribución alta en todo el cuerpo. Asimismo, su distribución a los tejidos alcanza un radio cerca de 1.9 l/kg y casi un 59% es atrapado a las proteínas de la sangre. Su vida media es de 40 h, y respecto a su eliminación estas se realizan usando las enzimas CYP-450 lo cual finalizan en un metabolito inactivo. Al cabo de dos a seis semanas, las concentraciones de letrozol alcanzan su máximo y permanecen allí durante largos periodos sin mostrar signos de almacenamiento (30).

Por otro lado, se conoce que en condiciones normales el ciclo celular es una secuencia de pasos regulado en varios puntos para evitar anomalías, estas corresponden a las fases G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M (mitosis). Que este proceso funciones correctamente asegura una buena replicación celular en todos los tejidos, por lo

contrario, su deficiencia incentiva a enfermedades que pueden ir desde benignas e ir evolucionando a procesos malignas donde se incluye el cáncer de mama. En específico, el pase de fase G1 a S es el paso de control más importante y cabe precisar que está a cargo por los CDK 4/6. En consecuencia, la interacción entre la ciclina D1 y las CDK 4/6 producen una hiperfosforilación de una proteína denominada retinoblastoma, la cual es responsable de suprimir señales oncológicas, a su vez, se produce el libramiento de ciertos factores de transcripción, con lo que la célula tiene recién el total permiso para avanzar a la fase S (31).

Los inhibidores endógenos de CDK (como p21 y p16) también están sumergidos en el control celular oncológico. Su mal funcionamiento tiene origen en una variedad de mecanismo fisiopatológicos tales como la supresión de función del retinoblastoma, la amplificación de ciclina D1, la pérdida de p16 y la amplificación de CDK (31,32). En términos generales, los cánceres también tienen un tipo especial para diferenciarse en independientes o dependientes de CDK4/6 según su función a nivel molecular para fallar en el punto de control más importante (fase G1). Se han detectado cambios en los mecanismos de control del ciclo celular en la patogénesis oncológica mamaria humana (33) y proporcionaron una justificación para un posible papel en la inhibición de CDK4/6.

Palbociclib es un inhibidor muy selecto a CDK 4/6, lo que bloquea la fosforilación de retinoblastoma y, por lo tanto, induce la detención de G1 lo que permite inhibir la replicación maligna y es hasta la fecha un punto importante de investigación contra el cáncer mamario avanzado con resultados prometedores.

Se recomendada una dosis de 125 mg de palbociclib tomada por vía oral una vez al día con alimentos por 21 días continuos, seguida de siete días sin el medicamento (34). La neutropenia es el efecto adverso limitador por lo cual se descansa una semana para su recuperación. Este efecto es probable que sea el resultado de una detención transitoria del crecimiento en las células precursoras hematopoyéticas (34).

Respecto a su farmacocinética del palbociclib 125mg oral que es la posología de mayor estudio, se conoce que este agarra una biodisponibilidad media al 50%, posteriormente presenta una concentración sérica a nivel hematológico máxima

entre 5 y 10 horas. Asimismo, 85 % del fármaco se va a unir a proteínas plasmáticas sanguíneas para ser transportadas a todos los tejidos lo que llega a alcanzar un volumen de distribución de aproximadamente 2500L. Se metaboliza en su mayoría en los hepatocitos mediante citocromo SULT2A1 CYP3A. Finalmente los metabolitos del medicamento se tienen que eliminar del cuerpo y esto se realiza por los riñones (18 %) y vía fecal (74 %) y se conoce que este proceso en promedio tiene una duración larga cercana a las 30 horas, sin embargo no se ha evidenciado acumulación toxica en las pruebas de laboratorio (35).

Sobre su interacción farmacológica en voluntarios sanos, se demostró que la administración concomitante con 200 mg diarios de itraconazol usado en algunos participantes aumentó la concentración máxima y el área bajo la curva y de palbociclib hasta cerca de 30 % y un 90%, según corresponda. Por lo tanto, los autores no recomiendan usarlos a la misma vez ya que ambos actúan por los CYP3A (35).

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. Tipo y diseño de investigación

##### 3.1.1. Tipo de investigación

Es de tipo aplicada porque contribuyo a la solución de un problema conciso de salud (36).

##### 3.1.2. Diseño de estudio

Esta investigación fue una revisión sistemática. Para informarla se uso los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA 2020) (37). Asimismo, el protocolo de investigación fue asentado en PROSPERO con código CRD42023438659 (38)

- **Pregunta PICO**

- **Población:** postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH+/HER-
- **Intervención:** letrozol más palbociclib (LET + PAL)
- **Comparador:** letrozol con placebo (LET)
- **Desenlace:** Eficacia y seguridad.

#### 3.2. Variables y operacionalización

- **Variable independiente**

Letrozol con palbociclib versus letrozol

- **Variable dependiente**

Seguridad y eficacia. El desenlace principal a evaluar fue la supervivencia libre de progresión de cáncer. Asimismo, los desenlaces secundarios fueron:

- Supervivencia global o general
- Supervivencia libre de progresión de cáncer
- Tasa de respuesta objetivo
- Tasa de beneficio clínico
- Duración de la respuesta
- Seguridad farmacológica.

### **3.3. Población, muestra y muestreo**

Dado que se trata de un estudio de revisión sistemática, la población objetivo para este análisis consistió en ensayos controlados aleatorizados de fase dos o tres. Estos ensayos evaluaron la eficacia y seguridad de la combinación de letrozol y palbociclib en comparación con letrozol como manejo inicial enfrentado al cáncer de mama avanzado HR+/HER2- en mujeres posmenopáusicas.

#### **3.3.1. Criterios de elegibilidad:**

Los estudios fueron considerados para su inclusión solo si cumplían con los criterios:

- **Criterios de inclusión:** Los estudios se incluyeron si cumplían lo siguiente:

#### **Población (P):**

- Estudios con pacientes posmenopáusicas según lo definido por cualquiera de los siguientes: a) Sujetos de al menos 55 años de edad; b) Sujetos menores de 55 años y amenorreas durante al menos 12 años o valores de hormona estimulante del folículo  $\geq 40$  UI/L y niveles de estradiol  $\leq 40$  pg/mL o en rangos posmenopáusicos por local o rangos de referencia institucionales.
- Pacientes diagnosticados con cáncer de mama avanzados, que comprenden: a) el cáncer de mama localmente avanzado inoperable (LABC) definida como el cáncer que ha crecido más lejos de la mama y los ganglios linfáticos cercanos, pero aún no ha alcanzado órganos distantes como los pulmones o el hígado, y se considera que no es susceptible de ser completamente eliminado mediante cirugía, y b) el cáncer de mama metastásico.
- Cáncer hormonalmente sensible, caracterizado por la presencia de receptores de progesterona positivos y/o receptores de estrógenos positivos pero con ausencia de receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).

#### **Intervención (I):**

- Estudios que evaluaron la seguridad y eficacia del letrozol más pabociclib. Dosis: letrozol 2,5 mg/día VO de forma continua más pabociclib 125mg/día VO, tres semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento en un ciclo de cuatro semanas.

**Comparador (C):**

- Estudios que evaluaron la seguridad y eficacia del letrozol más placebo. Dosis:
- letrozol 2,5 mg/día de forma continua más placebo 125mg VO una vez por día del día 1 al día 21 de cada ciclo de 28 días, seguido de 7 días sin tratamiento.

**Outcome / resultados (O):**

- Estudios que dieron a conocer la eficacia como la supervivencia libre de progresión, tasa de beneficio clínico, tasa de respuesta objetiva, y la supervivencia global. La supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador, fue definida como el período que va desde la asignación aleatoria hasta la fecha en que se registra la primera evidencia objetiva de progresión de la enfermedad o el fallecimiento, lo que suceda primero. La tasa de respuesta objetiva, fue definida una respuesta completa o respuesta parcial confirmada. La tasa de beneficio clínico, fue definida como una respuesta completa confirmada, respuesta parcial o estabilidad de la enfermedad durante al menos 24 semanas.
- Estudios que reportaron la seguridad en términos de efectos adversos como neutrofilia, leucopenia y anemia.
- Estudios que informen datos sin procesar o estadísticas relacionadas con los resultados para calcularlos.

**Tipo de estudio (S):**

- Ensayos clínicos aleatorizados de fase dos o tres.
- En caso de estudios con la misma cohorte de pacientes solo se incluyó el artículo con la mayor duración de seguimiento.
- Se incluyeron estudios con seguimiento en todos los ámbitos, por ejemplo, comunidad, hospital o centros de atención a largo plazo.

- **Criterios de exclusión:**

- Se omitieron los resúmenes presentados en congresos, así como las revisiones sistemáticas, las revisiones narrativas, las cartas al editor, los informes de casos y los editoriales.
- Estudios donde los pacientes que previamente hayan recibido quimioterapia endocrina o citotóxica para la enfermedad oncológica avanzada.
- Estudios donde los pacientes que previamente hayan recibido terapia endocrina ayudante dentro de los 12 meses previos.

### **3.4. Procedimientos y técnicas**

#### **3.4.1. Fuentes de información**

Se utilizó Pubmed, Scopus, Web of Science (core collection) y EMBASE. Según lo recomendado por la guía de Cochrane (39), también se buscó manualmente en las referencias de las investigaciones y en los artículos de revisión similares para localizar otros potenciales estudios así como en registros de ensayos (como clinicaltrial.gov). Fuentes de información adicionales como Google Scholar y OpenGrey, complementaron la búsqueda de fuentes de literatura gris.

#### **3.4.2. Estrategia de búsqueda**

La táctica de búsqueda posible para cada base de datos está detallada en el **Anexo 1**, la misma que de ser necesaria será actualizada si pasan más seis meses desde la última búsqueda. Inicialmente, se extrajo en cada base de datos la existencia de descriptores controlados como términos MeSH y DeCS, Emtree y sus sinónimos (palabras clave).

Los términos (“Breast cancer” AND advanced AND “hormone sensitive”) AND (letrozole) AND (pabociclib) fueron las principales frases de búsqueda. La segunda etapa implicó realizar búsquedas adicionales que combinen términos relacionados usando truncamiento y variaciones ortográficas, utilizando comodines. Las combinaciones de búsqueda se enlazaron

utilizando operadores booleanos 'OR' y 'AND'. No se restringió por idioma ni fecha de publicación.

### **3.4.3. Gestión de datos y proceso de selección de estudios**

Después de realizar las búsquedas electrónicas, uno de los autores (JJB) realizó el proceso de almacenar, organizar y administrar todas las referencias y garantizar una búsqueda sistemática y exhaustiva empleando el software bibliográfico EndNote en línea (<https://www.myendnoteweb.com/>). Asimismo, fue el encargado de la identificación y eliminación de estudios duplicados en los resultados. Dos autores (SBS y JBM) llevaron a cabo de forma independiente las pesquisas por título y resumen aplicando los criterios de selección utilizando la plataforma rayyan ([rayyan-qcri.org](http://rayyan-qcri.org)) para seleccionar estudios potencialmente relevantes. Posteriormente, los mismos autores evaluaron los artículos a texto completo para finalmente analizar si eran ingresados al estudio. Cualquier discrepancia entre los dos autores fue remitida a un tercer autor (JBM) para alcanzar un acuerdo. El diagrama de flujo PRISMA fue utilizado para registrar de manera detallada el desarrollo de selección de las investigaciones y los resultados correspondientes. La revisión sistemática abarcó todos los estudios y se inició la extracción de datos.

### **3.4.4. Desenlaces:**

El desenlace primario y principal fue la supervivencia libre de progresión de cáncer (**Anexo 2**). Los desenlaces secundarios fueron: a) Supervivencia global o general, b) Supervivencia libre de progresión de cáncer, c) Tasa de respuesta objetivo, d) Tasa de beneficio clínico, e) Duración de la respuesta, f) Tiempo de progresión, g) Resultados informados por el paciente (calidad de vida) y h) Seguridad.

### **3.4.5. Extracción de datos**

A través del uso de una plantilla de Excel previamente elaborada, dos autores (SBS y JBM) recopilaron de manera individual los datos de cada estudio en un proceso de revisión ciega. Se registraron diversas informaciones de cada estudio, como el nombre-autor, año, país de origen,

diseño de investigación, cantidad de participantes (especificados por cada brazo), criterios de selección, descripción de la intervención y el grupo de control, así como los resultados primarios y secundarios. En caso de desacuerdos al revelar la revisión ciega, se resolvieron mediante consenso.

#### **3.4.6. Análisis de riesgo de sesgo**

El riesgo de sesgo fue evaluado de manera independiente y enmascarada utilizando la herramienta RoB 2.0 según las recomendaciones Manual Cochrane de Análisis Sistemático (39). Cualquier desacuerdo fue resuelto a través de discusiones con el asesor (JBM). El RoB por dominio y estudio se describió como sesgo bajo, “algunas preocupaciones” y alto para los ECA, según los siguientes dominios y sesgos: a) que surge del proceso de aleatorización; b) debido a desviaciones de las intervenciones previstas; c) debido a la falta de resultados; d) en la medición de los resultados; e) en la selección de los resultados informados. Se respondió todas las preguntas de señalización para cada dominio y se brindó comentarios de apoyo para cada respuesta.

#### **3.5. Análisis de datos**

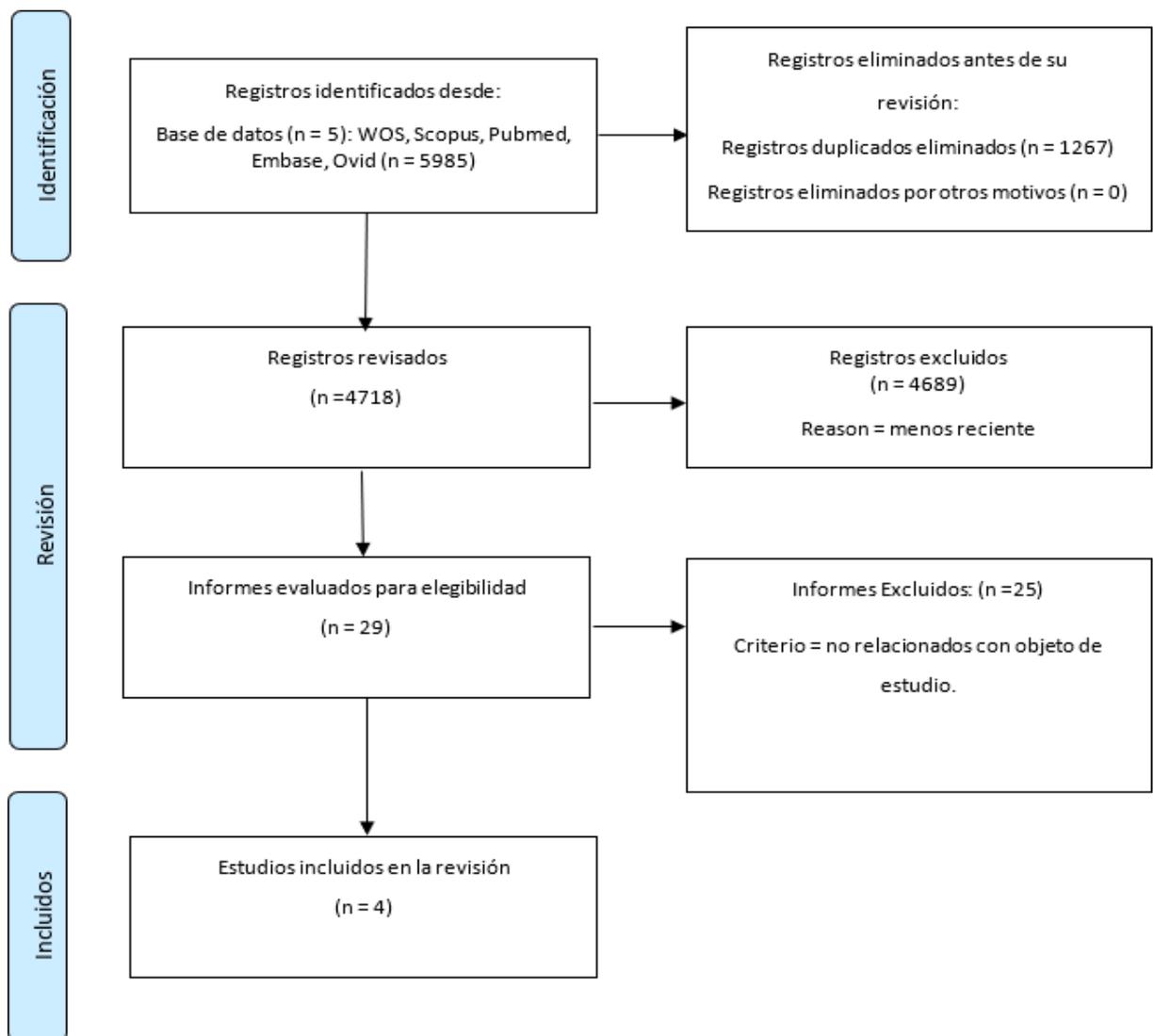
Para el meta-análisis del resultado primario de supervivencia libre de progresión, se comunicó con Hazard ratio (HR) con su debido intervalo de confianza del 95%. El modelo de efectos aleatorios, el cual fue basado en el método DerSimonian-Laird fue empleado en este propósito. El índice  $I^2$  fue utilizado para evaluar la heterogeneidad estadística de los efectos entre los ECA, clasificando los valores como bajos (30%), moderados (30-60%) o altos (>60%). Se realizó un análisis de subgrupos entre los estudios primarios según la edad, si recibieron terapia hormonal previa y según sitio de metástasis.

#### **3.6. Aspectos éticos**

Este estudio se basó en información pública sin exponer a seres humanos a intervenciones directas, por lo tanto, no se requirió la aprobación de un comité de ética. Sin embargo, el protocolo fue publicado en PROSPERO con código CRD42023438659 para proporcionar su disponibilidad antes de su ejecución y posterior a su publicación.

#### IV. RESULTADOS

Luego de la búsqueda se identificó 5985 estudios en la base de datos (**Figura 1**); de los cuales 1267 fueron duplicados siendo estos desechados. 4718 resultados fueron evaluados por medio del sistema Rayyan en los cuales fueron excluidos 4689; resultando en 29 estudios que se seleccionaron para ser buscados por texto completo. Luego de filtrar dichos estudios, se eliminaron 26 manuscritos, de los cuales por ser de diseños distintos (18) y resúmenes de congreso (8). En última instancia, únicamente se tomaron en cuenta tres estudios para ser incorporados en la revisión sistemática actual.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de estudios para la revisión sistemática

### **Características de los estudios**

La totalidad de los estudios incorporados en la revisión sistemática actual fueron los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Uno de ellos denominado PALOMA1 de fase 2 del 2015 (40) y con nuevos resultados al año 2020 (18). Los otros estudios fueron de fase 3 PALOMA-4 y PALOMA-2 (20,21). El número total de pacientes enrolados entre todos los ensayos fue de 1171. El seguimiento en meses del estudio PALOMA-4 presentó una mediana de 52.8 meses (20), PALOMA-2 con mediana de 38 meses (21) y PALOMA-1 TRIO-18 2020 con mediana de 64.7 meses (18), mientras que la del 2015 en el GI: 29.6 meses y GC:27.9 meses (40). Todos los estudios usaron la misma posología, el grupo control con letrozol 2.5mg por día de forma continua con 125 mg por día tres semanas seguidas con una semana de descanso, mientras que el grupo control solo con letrozol 2.5mg por día de forma continua (18,20,21) (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Resumen de las características de los estudios incluidos

Estudio	País	Diseño	Edad		Pacientes totales	N° de pacientes en GI (LET + PAL)	N° de pacientes en el GC (LET)	Media de seguimiento en meses	Dosis				Financiamiento
			Media (DE)	Mediana (RI)					Grupo intervención		Grupo Control		
								LET	PAL	LET	Placebo		
PALOMA 4 Binghe Xu, 2022 (20)	China	(NCT02297438) ensayo multicéntrico, doble ciego, de fase 3.	(-)	GI: 54 (31-70) GC: 54 (29-70)	340	169	171	GI: 58 meses. GC: 61 meses Mediana total: 52.8 meses.	2,5 mg/día VO de forma continua	125 mg/día VO x 3 sem con 1 sem de descanso	2,5 mg/día VO de forma continua	(-)	Financiado por Pfizer
PALOMA 2 H.S. Rugo, 2019 (21)	Internacional	(NCT01740427) estudio de fase 3, doble ciego	GI: 61.7 (10.6) GC: 60.6 (11.2)	GI: 62 (30-89) GC: 61 (28-88)	666	444	222	GI: 50 meses GC: 43 meses Mediana total: 38 meses.	2,5 mg/día VO de forma continua	125 mg/día VO x 3 sem con 1 sem de descanso	2,5 mg/día VO de forma continua	(-)	Financiado por Pfizer
PALOMA 1 Richard S. Finn, 2015 (40)*	Internacional: 50 centros en 12 países	(NCT00721409) ensayo clínico, de fase 2, abierto, multicéntrico y aleatorizado	(-)	GI: 63 (54-71) GC: 64 (56-70)	165	84	81	GI: 29.6 meses GC: 27.9 meses	2,5 mg/día VO de forma continua	125 mg/día VO x 3 sem con 1 sem de descanso	2,5 mg/día VO de forma continua	(-)	Financiado por Pfizer
PALOMA1, TRIO-18 Richard S. Finn, 2020 (18)*	Internacional: 50 centros en 12 países	(NCT00721409) ensayo clínico, de fase 2, abierto, multicéntrico y aleatorizado	(-)	GI: 63 (41-89) GC: 64 (38-84)	165	84	81	GI: 69.3 meses GC: 59 meses Mediana total: 64.7 meses	2,5 mg/día VO de forma continua	125 mg/día VO x 3 sem con 1 sem de descanso	2,5 mg/día VO de forma continua	(-)	Financiado por Pfizer

\*A pesar de ser la misma población, se consideraron ambos estudios ya que el estudio del 2015 reportó Supervivencia libre de progresión, mientras que del 2020 reportó Supervivencia global. DE: Desviación estándar, RI: Rango intercuartílico, GI: Grupo intervención. PAL: Palbociclib. LET: Letrozol, GC: Grupo control.

### **Características de los pacientes con cáncer de mama**

Referente a las características de los de los sujetos evaluados, PALOMA-4 incluyó exclusivamente pacientes de etnia asiática (n = 285) (20), mientras que PALOMA-2 y PALOMA-1 incluyeron principalmente pacientes de etnia blanca (n = 516) (21) y (n = 148) (18), respectivamente. En relación con las comorbilidades, todos los estudios se centraron exclusivamente en pacientes con malignidad mamaria que presentaban receptores de estrógeno positivos. Además, en todos los estudios, la mayoría de los pacientes tenían metástasis viscerales, con un rango que variaba entre 81 y 324 pacientes. Cabe destacar que la supervivencia libre de progresión fue el resultado primario evaluado en tres estudios (20,21,40), mientras que la supervivencia global solo fue evaluada en uno de ellos (18) (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Resumen de las características de los participantes de los ensayos clínicos.

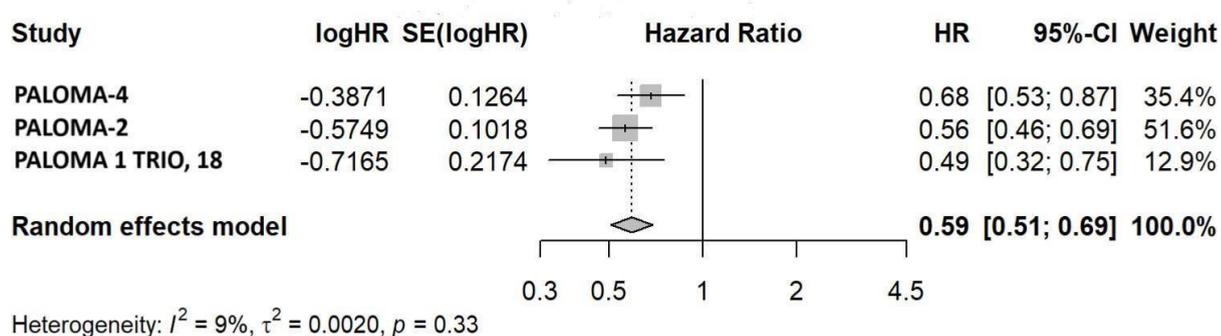
Estudio	Etnia			Receptor de hormona	Metástasis			Sitio de metástasis			Resultado primario evaluado	Observación
	Asiático	Blanco	Otros	RE+ / RP+	1	2	≥3	Visceral	Solo hueso	Otros		
PALOMA-4 Binghe Xu, 2022 (20)	285 (141 GI + 144 GC)	NR	55 (28 GI + 27 GC)	340 / 0	102 (GI 52 + 50 GC)	73 (GI 35 + 38 GC)	165 (GI 82 + 83 GC)	190 (GI 94 + 96 GC)	NR	150 (GI 75 + 75 GC)	Supervivencia libre de progresión	Se incluyó solo asiáticas adultas posmenopáusicas ER+ y sin tratamiento sistémico previo; puntuación del estado funcional del ECOG de 0 o 1; y función adecuada de órganos y médula ósea.
PALOMA-2 HS Rugo, 2019 (21)	95 (65 GI + 30 GC)	516 (344 GI + 172 GC)	55 (35 GI + 20 GC)	666 / 0	204 (GI 138 + 66 GC)	169 (GI 117 + 52 GC)	293 (GI 189 + 104 GC)	324 (214 GI + 110 GC)	151 (103 GI + 48 GC)	287 (GI 127 + 160 GC)	Supervivencia libre de progresión	Incluyeron posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER positivo y HER2 negativo si no habían recibido terapia sistémica previa.
PALOMA-1, TRIO-18 Richard S. Finn 2015 (40)	NR	NR	NR	165 / 0	NR	NR	NR	80 (37 GI + 43 GC)	29 (17 GI + 12 GC)	56 (30 GI + 26 GC)	Supervivencia libre de progresión	Incluyeron tumores ER+/HER2-, estado posmenopáusico, estado funcional 0 o 1 del ECOG, función orgánica adecuada y enfermedad medible según los criterios de RECIST.
PALOMA1, TRIO-18 Richard S. Finn, 2020 (18)	NR	148 (76 GI + 72 GC)	17 (8 GI + 9 GC)	165 / 0	NR	NR	NR	81 (38 GI + 43 GC)	28 (16 GI + 12 GC)	56 (30 GI + 26 GC)	Supervivencia global	Los criterios de elegibilidad y los detalles del diseño del estudio fueron los mismos que del 2015. No reportaron Supervivencia libre de progresión.

GI: Grupo de intervención (LET+PAL), GC: Grupo control (LET), NR: No reportado, RP: Receptor de progesterona, RE: Receptor de Estrógenos. ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este. RECIST: Criterios de Evaluación según los Criterios de Evaluación de Respuestas en Tumores Sólidos.

## Evaluación de resultados primarios y secundarios

Respecto a la supervivencia libre de progresión, los tres estudios que la evaluaron mostraron diferencias estadísticamente significativas. PALOMA-4 Binghe Xu (2022) (20), mostró que la adición de palbociclib al letrozol prolongaba la supervivencia libre de progresión con una mediana: 21,5 frente a 13.9 meses (HR 0.68, IC95% 0.53-0.87;  $p=0.0012$ ). De manera similar, el estudio PALOMA-2 liderado por Rugo HS (2019) (21), reveló que la media de supervivencia libre de progresión en el grupo tratado con palbociclib y letrozol (27.6 meses, IC 95% 22.4 - 30.3) fue significativamente mayor que la del brazo que recibió solo letrozol (14.5 meses, IC95% 12.3-17.1), con un HR de 0.56 (IC 95% 0.461-0.687;  $p < 0.0001$ ).

Finalmente, PALOMA-1 reveló un HR de 0.488 (IC 95% 0.319-0.748). En consecuencia, el metaanálisis de supervivencia libre de progresión (**Figura 2**) reveló que un HR general de 0.59 con IC al 95% de 0.51 al 0.69%.



**Figura 2.** Metaanálisis de supervivencia libre de progresión.

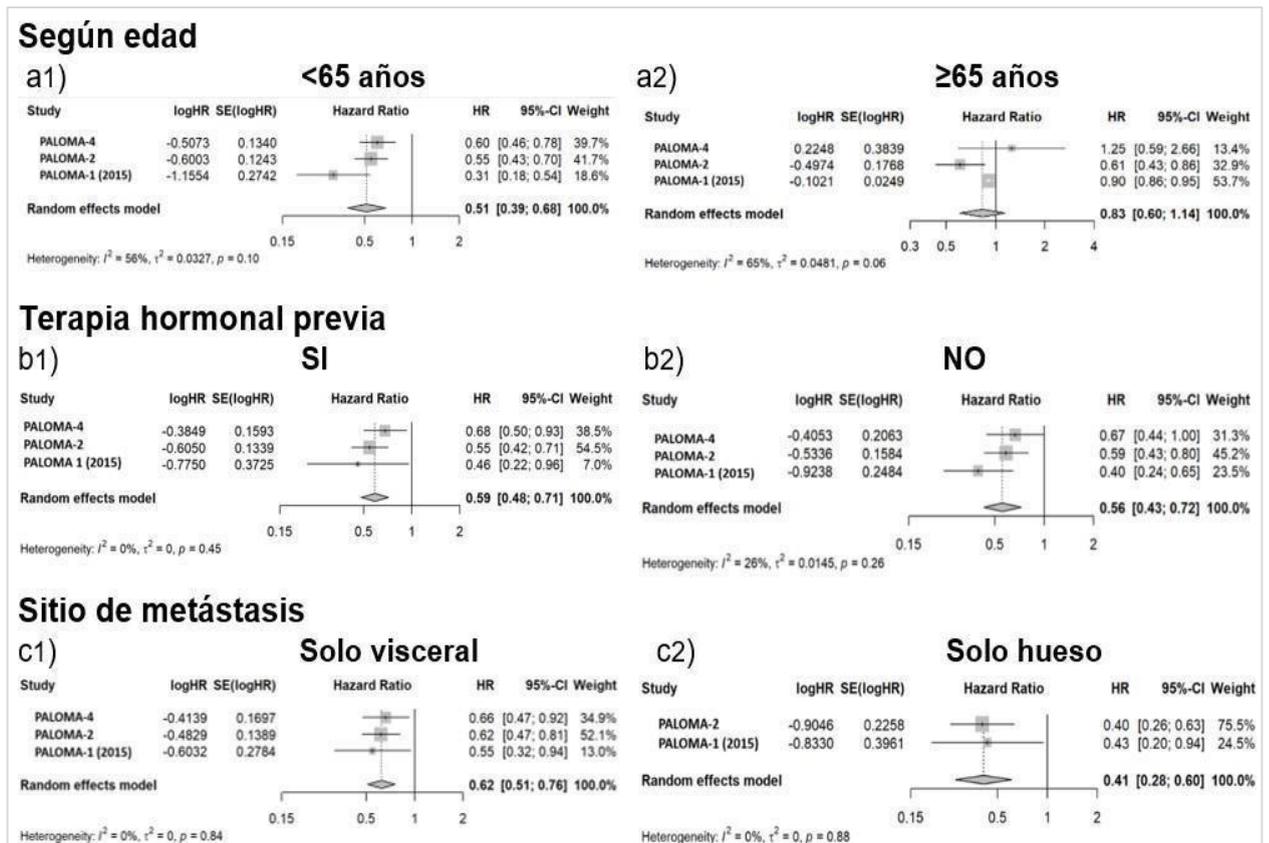
Referente a la supervivencia global, solo el estudio PALOMA-1 realizado por Richard Finn S. (2020) la evaluó (18). Se registró una duración media de supervivencia global de 37.5 meses (IC95%: 31.4-47.8) en el conjunto de pacientes tratados con palbociclib y letrozol, en contraste con 34.5 meses (intervalo de confianza del 95%: 27.4-42.6) en aquellos que solo recibieron letrozol. No obstante, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (HR 0.897, IC 95% 0.623-1.294,  $p=0.281$ ). Por otro lado, la tasa de respuesta objetivo y la tasa de beneficio clínico no alcanzaron poder estadístico en PALOMA-4 y PALOMA-2 (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Resumen de resultados de eficacia primarios y secundarios.

Estudio	Supervivencia libre de progresión			Supervivencia global			Tasa de respuesta objetivo (TRO)		Tasa de beneficio clínico %	Duración de respuesta a clínica
	GI Mediana (IC 95%)	GC Mediana (IC 95%)	Hazard ratio (HR)	GI Mediana	GC Mediana	Hazard ratio	TRO n° (%)	Respuesta completa n° (%)	(IC al 95%)	en meses (IC al 95%)
PALOMA 4 Binghe Xu, 2022 (20)	21.5 meses (16.6 a 24.9)	13.9 meses (13.7 a 16.6)	HR 0.68 (95% IC, 0.53 - 0.87); p= 0.0012	El límite de eficacia para la SG no se cruzó en el análisis intermedio y el estudio continuará con el seguimiento.			GI: 63 (37.3%) GC: 54 (31.6%) OR: 1.3 (0.81-2.1)	GI: 2 (1.2%) GC: 1 (0.6%)	GI: 134 (79.3%) GC: 137 (80.1%) OR: 0.945 (0.53-1.67)	GI: 22.4 meses (19.4-56.2) GC: 19.4 meses (13.8-24.4)
PALOMA 2 HS Rugo, 2019 (21)	27.6 meses (22.4 - 30.3)	14.5 meses (12.3- 17.1)	HR, 0.563 (95% IC 0.461- 0.687); p<0.0001	PALOMA-2 todavía no ha llegado al número predeterminado de eventos necesario para iniciar el análisis de la supervivencia global.			*GI: 281 (42.1%) GC: 231 (34.7%) OR: 1.4 (0.98- 2.01)	*NR	*GI: 565 (84.9%) GC: 468 (70.3%) OR: 2.39 (1.58- 3.59)	*GI: 22.5 meses (19.8-28) GC: 16.8 meses (14.2- 28.5)
PALOMA 1, TRIO-18 Richard S. Finn, 2015 (40)	20.2 meses (13.8- 27.5)	10.2 meses (5.7- 12.6)	HR, 0.488 (95% IC 0.319- 0.748); p<0.0004	Fue reportado en el estudio del 2020			GI: 36 (43%) GC: 27 (27%) OR: NR	GI: 1 (1%) GC: 1 (1%)	GI: 68 (81%) GC:47 (58%) OR: NR	GI: 20.3 meses (13.4- 25.8) GC: 11.1 meses (9.3- 31.6)
PALOMA 1, TRIO-18 Richard S. Finn, 2020 (18)	NR	NR	NR	37.5 meses (IC 95% 31.4 - 47.8)	34.5 meses (IC 95% 27.4 - 42.6)	Stratified HR, 0.897; 95% CI 0.623- 1.294; p = 0.281	NR	NR	NR	NR

\*Datos sacados del primer reporte de PALOMA-2 del año 2016 (41) ya que estos no se reportaron en el último reporte del 2019. GI: Grupo de intervención (LET+PAL), GC: Grupo control (LET), IC: Intervalo de confianza.

Al mismo tiempo el análisis de subgrupos respecto a la supervivencia libre de progresión mostró un beneficio significativo en todos los subanálisis realizados. En particular, una edad <65 años (HR 0.51; IC95% 0.39-0.68), no haber recibido terapia hormonal previa (HR 0.56; IC95% 0.43-0.72) y una metástasis solo a hueso (HR 0.41; IC95% 0.28-0.60) se asociaron a un mayor beneficio clínico (**Figura 3**)



**Figura 3.** Metaanálisis de subgrupos sobre supervivencia libre de progresión según edad, terapia hormonal previa y sitio de metástasis. \*Solo se consideraron aquellos donde se disponían de dos o más datos congruentes para el subanálisis.

## Seguridad

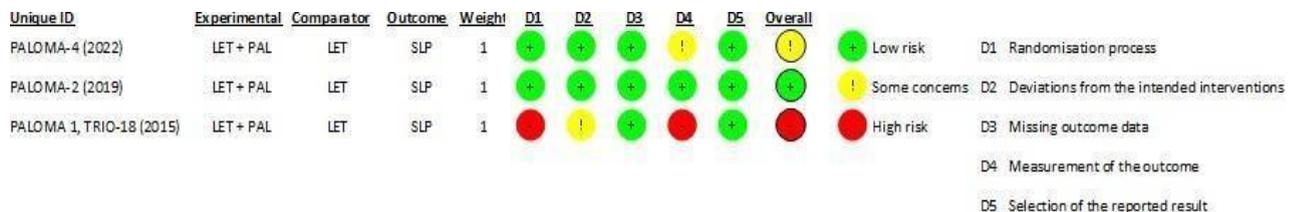
De los tres estudios, los efectos adversos más frecuentemente ocurrieron en el grupo de palbociclib más letrozol principalmente por alguna alteración hematológica como neutropenia (86.6% frente a 10.3%), leucopenia (52.6% frente a 6.6%) y anemia (32.9% frente a 8.8%). Otros efectos adversos frecuentes extra hematológicos fueron la presencia de infecciones durante el tratamiento (50.7% frente a 32.8%) y el reporte de fatiga/astenia (45.1% frente a 27.2%). Por último, 7.2% de personas en el grupo de palbociclib más letrozol sufrieron efectos adversos serios relacionados al tratamiento, mientras que en el grupo control solo un 1.9% (Tabla 4).

**Tabla 4.** Resumen de seguridad de los ensayos clínicos incluidos

Efecto adverso	PALOMA 4 Binghe Xu, 2022 (20)		PALOMA 2 HS Rugo, 2019 (21)		PALOMA 1, TRIO-18 Richard S. Finn, 2020 (18)		Efectos adversos totales	
	Palbociclib + Letrozol (n = 169)	Letrozol (n = 168)	Palbociclib + Letrozol (n = 444)	Letrozol (n = 222)	Palbociclib + Letrozol (n = 83)	Letrozol (n = 77)	Palbociclib + Letrozol (n = 696)	Letrozol (n = 467)
<b>N.º eventos serios</b>	28	5	12	4	10	0	50 (7.2%)	9 (1.9%)
<b>Neutropenia</b>	165	29	363	14	75	5	603 (86.6%)	48 (10.3%)
<b>Leucopenia</b>	144	22	179	5	43	4	366 (52.6%)	31 (6.6%)
<b>Anemia</b>	77	15	117	21	35	5	229 (32.9%)	41 (8.8%)
<b>Infecciones</b>	52	53	278	100	23†	0†	353 (50.7%)	153 (32.8%)
<b>Fatiga-Astenia</b>	17	14	256	90	41	23	314 (45.1%)	127 (27.2%)
<b>Nauseas</b>	17	11	165	90	30	14	212 (30.5%)	115 (24.6%)
<b>Vómitos*</b>	NR	NR	75	38	18	4	93 (17.6%)	42 (14%)
<b>Diarrea</b>	18	14	126	47	22	12	166 (23.9%)	73 (15.6%)
<b>Elevación de ALT*</b>	56	56	56	13	NR	NR	112 (18.3%)	69 (17.7%)
<b>Elevación de AST*</b>	58	48	53	13	NR	NR	111 (18.1%)	61 (15.6%)
<b>Prolongación QT*</b>	25	14	NR	NR	NR	NR	25 (14.8%)	14 (8.3%)

\*El porcentaje final fue calculado excluyendo los estudios que no reportaron dicho efecto adverso. †Este estudio especifica el reporte de neutropenia de todos los grados con infecciones superpuestas. NR: No reportado, ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa.

Con respecto al riesgo de sesgo se utilizó la herramienta Rob 2.0 en el cual solo el ensayo clínico de PALOMA-4 se mostró con un bajo riesgo, mientras que PALOMA 1, TRIO-18 al ser un estudio abierto fue el que presentó el más alto nivel de riesgo de sesgo, probablemente porque su objetivo fue muy diferente a los demás en temas de SLP y análisis de supervivencia al ser un estudio, esto se detalla en la **Figura 4.**



**Figura 4.** Riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos

## V. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado de letrozol con palbociclib frente a letrozol solo en el manejo como línea principal del cáncer de mama avanzado HR+/HER2-. El propósito fue determinar si la terapia combinada ofrece una ventaja significativa en términos de resultados clínicos.

### Resultados clave

Los resultados de nuestro análisis indican que la combinación de letrozol con palbociclib mejora significativamente la supervivencia libre de progresión entre 21.5 meses (20) y 27.6 meses (21) en comparación con letrozol solo de 13.9 meses (20) y 14.5 meses (21).

Cabe resaltar que en todos los subgrupos se presentó una notable mejora significativa en la SLP demostrada en los ensayos PALOMA (20,21), independientemente de los factores confusionales u otras características iniciales, lo que le podría suponer una ventaja ante otros fármacos de su misma familia farmacológica. Por ejemplo, PALOMA-2 (21) demostró que la edad, los antecedentes de quimioterapia o terapia endocrina, el estado funcional, el intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento adyuvante, el subtipo histológico o la localización de la enfermedad eran irrelevantes para el efecto terapéutico de palbociclib con letrozol por lo que su beneficio es independiente de los mismos.

Cabe precisar que algunos de estos estudios publicaron artículos de análisis por subgrupos, PALOMA-1, TRIO-18 fue un estudio de manejo como primera línea para el cáncer, pero cabe precisar que cerca del 50% de los participantes de la investigación fueron sometidos previamente a terapia sistémica con un enfoque de adyuvante o neoadyuvante. Por ende, el mayor beneficio se observó en aquellos pacientes que previamente no la habían recibido (42), esto probablemente a un mecanismo de resistencia donde los receptores hormonales suelen jugar un rol importante. Por otro lado, aparentemente los más beneficiados estadísticamente son particularmente dos subgrupos: a) Los menores de 65 años que presentaron un HR (95 % CI) 0.315 (0.184-0.539) y b) Los que solo tenían metástasis ósea HR

(95 % CI) 0.294 (0.092-0.945), aunque este último estuvo limitado por el poco número de pacientes (n= 17 en el grupo de PAL-LET; n= 12 en el grupo de letrozol solo) (42).

Por otro lado, los datos de supervivencia general son relativamente inmaduros, solo PALOMA1, TRIO-18 (18) reveló una mediana de supervivencia global en los grupos de palbociclib más letrozol y letrozol solo de 38 y 35 meses, respectivamente. Asimismo, en el análisis de subgrupos del estudio tampoco se evidencia significancia estadística. Hasta la fecha es el estudio con el seguimiento más largo por lo que esto podría deberse al número de muestra (43). No obstante, resulta una cuestión controvertida porque hasta la fecha de esta investigación solo se ha conocido que abemaciclib- ribociclib son la combinación de fármacos que han evidenciado una mejora clínica que fue estadísticamente significativa cuando se estudió como desenlace a la supervivencia global (44).

Respecto a la seguridad, los efectos adversos por todas las causas notificados con mayor interés en el grupo de palbociclib más letrozol fueron de tipo hematológicos leves, principalmente de neutropenia (86.6% frente a 10.3%) y leucopenia (56.6% frente a 6.6%). Asimismo, se observó un aumento considerable de infecciones durante el tratamiento (50.7 frente a 32.8%), probablemente debido a la inmunosupresión causada por la disminución de la serie blanca. No obstante, se reportó una frecuencia de eventos adversos serios inferior a 8% por lo que los beneficios se podrían superponer a los riesgos con el uso prolongado como muchas veces son requeridas para brindar la total credibilidad de efectos negativos relacionadas a su toxicidad acumulada, dando motivos para seguir con los estudios.

Estos hallazgos resultan contradictorias a las que se observa comúnmente con terapia quimiotácticas donde comúnmente si se presentan efectos adversos graves con mucha mayor frecuencia (45,46), asimismo, la neutropenia no sólo es una toxicidad frecuentemente hallada en la quimioterapia que limita la dosis, sino que también se asocia con la predisposición a sufrir infecciones por patógenos oportunistas, morbilidad mayor relacionada con la infección (47) y las complicaciones pueden resultar en mayor tiempo de hospitalización, mayor costo por la permanencia y utilidad del sistema de salud, así como una mayor mortalidad

por desenlaces fatídico (48). Por ende, los tratamientos estudiados podrían tener una mejor adherencia al tratamiento.

### **Comparación con otros estudios**

Al comparar estos resultados con estudios previos, se observa una tendencia consistente en la literatura. Por ejemplo, el estudio de Piezzo M, et al (49) también destacó la supremacía del manejo dual sobre la terapia única en términos de Supervivencia libre de progresión. Sin embargo, nuestro estudio aporta información adicional específica sobre el perfil de seguridad del tratamiento combinado PAL+LET. Asimismo, estos hallazgos están en línea con los resultados en el mundo real como la investigación de Brufsky A, et al. (50), donde reportaron también la superior de la terapia PAL+LET y respaldan la combinación como estándar de manejo para la enfermedad metastásica.

Esto podría explicarse gracias a que el palbociclib actúa por otra vía diferente a la del letrozol al inhibidor altamente selectiva a los CDK4/CDK6 y serina-treonina quinasas que controlan la progresión del ciclo celular con la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (35). Asimismo, esto se potencia al estar combinado con el letrozol que sigue siendo la terapia endocrina preferida para pacientes sin resistencia endocrina (51). Por ende, tal combinación deja muchas expectativas para ser evaluados en próximos estudios.

### **Significado clínico**

La importancia clínica de estos hallazgos es considerable. Sugiere que el abordaje combinado de PAL+LET debería ser considerado como una opción de manejo de primera línea para pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-. Esto respalda la perspectiva de Chirila C, et al. (52), quienes lo argumentaron superior comparado con palbociclib más fulvestrant y everolimus más exemestano. Asimismo, al tener un efecto en todos los subgrupos le da una ventaja frente a otras combinaciones, por ejemplo en el estudio MONARCH-3 (53), un análisis exploratorio en sus subgrupos propuso que los pacientes con un mejor pronóstico al inicio del estudio (>35 meses de TFI o tratamiento óseo únicamente) enfermedad) no obtuvo ningún beneficio adicional de la adición de abemaciclib.

A pesar de las recomendaciones uniformes de las guías, la quimioterapia aún se usa en exceso justamente por el probable desconocimiento o falta de abastecimiento de los nuevos fármacos en el cáncer de mama metastásico HR+, y esto abunda particularmente en situaciones en las que es deseable una intensa reducción del tumor de forma desesperada. Este comportamiento se basa en la percepción mal difundida que es de suma preocupación tanto entre médicos oncólogos y entre las personas en general de que la quimioterapia es más potente. Por el contrario, esta revisión sistemática aporta información de que la combinación PAL+LET produce un mejor efecto positivo sobre la tasa de respuesta objetivo que los tratamientos basados en agentes quimiotácticos.

### **Limitaciones del estudio**

Esta revisión tiene algunas limitaciones, incluyendo la heterogeneidad en los diseños de los estudios analizados, la variabilidad en la duración de los ensayos clínicos y el seguimiento de los participantes, junto con la calidad y disponibilidad heterogéneas de los datos primarios presenta desafíos, sin embargo, brindan indicios de efectos positivos a ser confirmados con otros estudios. Al mismo tiempo, las características de las poblaciones de pacientes pueden afectar los resultados y esto fue más notorio cuando los estudios realizaron los análisis por subgrupos. No obstante, abre el debate para brindar un mayor enfoque a este tipo de análisis en el futuro de los ensayos clínicos sobre el tema.

Asimismo, los estudios incluidos tenían una duración limitada, lo que restringe nuestra capacidad para analizar los impactos a largo plazo, donde lo más notorio fue con la limitada información respecto a la supervivencia global solo referida por PALOMA1, TRIO-18, sin embargo, es un tema aún a confirmar ya que la muestra no fue muy representativa siendo la de los tres con menor tamaño muestral.

### **Implicaciones para la investigación futura**

Se necesitan investigaciones extras para analizar los impactos a largo plazo del tratamiento combinado de letrozol con palbociclib, especialmente en términos de supervivencia global y calidad de vida. Asimismo, como sugiere Mukai H et al (54), sería beneficioso explorar el impacto del tratamiento en subgrupos específicos de pacientes.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Esta revisión sistemática indica que la combinación de letrozol con palbociclib ofrece beneficios significativos en términos de supervivencia libre de progresión comparado con letrozol solo en pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente su impacto a largo plazo, en diferentes subgrupos de pacientes y para comprobar el efecto real en la supervivencia global.
2. En términos de efectos adversos, los eventos adversos hematológicos fueron comunes, lo que sugirió que se deberían adoptar medidas preventivas para reducir la toxicidad. No hay evidencia de toxicidades acumulativas o retardadas específicas con palbociclib más letrozol, lo que respalda las investigaciones futuras o su aplicación en el mundo real.

## VII. RECOMENDACIONES

- Dada la necesidad de comprender completamente el impacto en la supervivencia global se recomienda llevar a cabo investigaciones adicionales sobre la combinación de letrozol con palbociclib frente a palbociclib solo en pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-
- Realizar análisis más detallados en subgrupos de pacientes para comprender mejor la combinación de palbociclib y letrozol y que podría variar en su eficacia y seguridad en diferentes poblaciones, como según la edad, etnia, y otras características clínicas y biológicas. La inclusión de un número más amplio y diverso de pacientes puede mejorar la generalización de los resultados y proporcionar una comprensión más sólida de la eficacia y seguridad.
- Dado que los eventos adversos hematológicos fueron comunes, se sugiere la implementación de medidas preventivas para reducir la toxicidad asociada. La observación activa y la gestión efectiva de los efectos secundarios relacionados con la sangre podrían incrementar la tolerancia al tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 25 de agosto de 2021;13(17):4287.
2. OMS. Breast cancer [Internet]. [citado 14 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. abril de 2020;129:60-70.
4. van Denderen BJW, Thompson EW. Cancer: The to and fro of tumour spread. *Nature*. 24 de enero de 2013;493(7433):487-8.
5. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018 [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>
6. Todd M, Shoag M, Cadman E. Survival of women with metastatic breast cancer at Yale from 1920 to 1980. *J Clin Oncol*. junio de 1983;1(6):406-8.
7. Swenerton KD, Legha SS, Smith T, Hortobagyi GN, Gehan EA, Yap HY, et al. Prognostic factors in metastatic breast cancer treated with combination chemotherapy. *Cancer Res*. mayo de 1979;39(5):1552-62.
8. de Maar JS, Luyendijk M, Suelmann BBM, van der Kruijssen DEW, Elias SG, Siesling S, et al. Comparison between de novo and metachronous metastatic breast cancer: the presence of a primary tumour is not the only difference—a Dutch population-based study from 2008 to 2018. *Breast Cancer Res Treat*. abril de 2023;198(2):253-64.

9. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res.* 15 de diciembre de 2010;16(24):6100-10.
10. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J.* 2009;15(6):593-602.
11. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol.* octubre de 1998;16(10):3439-60.
12. Rydén L, Heibert Arnlind M, Vitols S, Höistad M, Ahlgren J. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with tamoxifen or placebo - Meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials. *Breast.* abril de 2016;26:106-14.
13. Zhang M, Zhang L, Hei R, Li X, Cai H, Wu X, et al. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. *Am J Cancer Res.* 15 de mayo de 2021;11(5):1913-35.
14. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* diciembre de 2020;31(12):1623-49.
15. Investigación-IETSI (Peru) I de E de T en S e. Eficacia y seguridad de palbociclib más letrozol en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, her2 negativo y sin tratamiento endocrino previo. 2018 [citado 15 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/yfufs>

16. Milani A, Geuna E, Mittica G, Valabrega G. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions. *World J Clin Oncol.* 10 de diciembre de 2014;5(5):990-1001.
17. Lei JT, Anurag M, Haricharan S, Gou X, Ellis MJ. Endocrine therapy resistance: new insights. *Breast.* noviembre de 2019;48 Suppl 1(Suppl 1):S26-30.
18. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast Cancer Res Treat.* septiembre de 2020;183(2):419-28.
19. List of Approved Products | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html>
20. Xu B, Hu X, Li W, Sun T, Shen K, Wang S, et al. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4. *Eur J Cancer.* noviembre de 2022;175:236-45.
21. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. 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(3):719-29.
22. Xu B, Li H, Zhang Q, Sun W, Yu Y, Li W, et al. Pharmacokinetics, safety, activity, and biomarker analysis of palbociclib plus letrozole as first-line treatment for ER+/HER2- advanced breast cancer in Chinese women. *Cancer Chemother Pharmacol.* julio de 2021;88(1):131-41.

23. Rugo HS, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM, Brufsky A. Real-world comparative effectiveness of palbociclib plus letrozole versus letrozole in older patients with metastatic breast cancer. *Breast*. 27 de marzo de 2023;69:375-81.
24. Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM. Real-World Effectiveness of Palbociclib Plus Letrozole vs Letrozole Alone for Metastatic Breast Cancer With Lung or Liver Metastases: Flatiron Database Analysis. *Front Oncol*. 4 de julio de 2022;12:865292.
25. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 26 de mayo de 2017;7:110.
26. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. abril de 2017;75:284-98.
27. Rajan RK, M. SSK, Balaji B. Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome (PCOS) model through anti-androgenic mechanism. *Pharm Biol*. 7 de diciembre de 2016;55(1):242-51.
28. Bhatnagar AS, Brodie AM, Long BJ, Evans DB, Miller WR. Intracellular aromatase and its relevance to the pharmacological efficacy of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001;76(1-5):199-202.
29. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lønning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol*. 1 de febrero de 2002;20(3):751-7.
30. Bhatnagar AS. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. octubre de 2007;105(Suppl 1):7-17.
31. Dickson MA. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 1 de julio de 2014;20(13):3379-83.
32. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. 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.
33. Caldon CE, Daly RJ, Sutherland RL, Musgrove EA. Cell cycle control in breast cancer cells. *J Cell Biochem.* 1 de febrero de 2006;97(2):261-74.
  34. Pfizer. Ibrance (Palbociclib) [Internet]. Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=11242>
  35. Mangini NS, Wesolowski R, Ramaswamy B, Lustberg MB, Berger MJ. Palbociclib: A Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Ann Pharmacother.* noviembre de 2015;49(11):1252-60.
  36. Reulen HJ. Basic research vs. applied research. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;83:45-8.
  37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews.* 29 de marzo de 2021;10(1):89.
  38. Schiavo JH. PROSPERO: An International Register of Systematic Review Protocols. *Med Ref Serv Q.* 2019;38(2):171-80.
  39. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [citado 21 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v5.1/>
  40. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* enero de 2015;16(1):25-35.
  41. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 17 de noviembre de 2016;375(20):1925-36.

42. Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016;18:67.
43. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst.* 2 de diciembre de 2009;101(23):1642-9.
44. Maurer C, Martel S, Zardavas D, Ignatiadis M. New agents for endocrine resistance in breast cancer. *Breast.* agosto de 2017;34:1-11.
45. Prieto-Callejero B, Rivera F, Fagundo-Rivera J, Romero A, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J, et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 14 de agosto de 2020;99(33):e21695.
46. Nguyen SM, Pham AT, Nguyen LM, Cai H, Tran TV, Shu XO, et al. Chemotherapy-Induced Toxicities and Their Associations with Clinical and Non-Clinical Factors among Breast Cancer Patients in Vietnam. *Curr Oncol.* 31 de octubre de 2022;29(11):8269-84.
47. Dessalegn M, Fantahun M, Yesufe AA, Hussein M, Tsegaye A. Chemotherapy Induced Neutropenia, Febrile-Neutropenia and Determinants Among Solid Cancer Patients Attending Oncology Unit of a Tertiary Care Teaching Hospital in Ethiopia. *Cancer Manag Res.* 22 de febrero de 2023;15:185-95.
48. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer.* 1 de mayo de 2005;103(9):1916-24.
49. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, et al. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus

- Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 3 de septiembre de 2020;21(17):6400.
50. Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM. Real-World Tumor Response of Palbociclib Plus Letrozole Versus Letrozole for Metastatic Breast Cancer in US Clinical Practice. *Target Oncol.* septiembre de 2021;16(5):601-11.
  51. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil Gil MJ, Ruiz Borrego M, et al. PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. *JCO.* 20 de mayo de 2020;38(15\_suppl):1007-1007.
  52. Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* agosto de 2017;33(8):1457-66.
  53. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10 de noviembre de 2017;35(32):3638-46.
  54. Mukai H, Shimizu C, Masuda N, Ohtani S, Ohno S, Takahashi M, et al. Palbociclib in combination with letrozole in patients with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-2 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol.* marzo de 2019;24(3):274-87.
  55. Garg R. Methodology for research I. *Indian J Anaesth.* septiembre de 2016;60(9):640-5.
  56. Trials NRC (US) P on HMD in C. *Clinical Trials: Overview and Terminology.* En: *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials* [Internet]. National Academies Press (US); 2010 [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209903/>

57. Dauvois S, White R, Parker MG. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci.* diciembre de 1993;106 ( Pt 4):1377-88.
58. Trials I of M (US) C on S for SNPCR, Charles H. Evans J, Ildstad ST. Glossary of Statistical and Clinical Trials Terms. En: *Small Clinical Trials: Issues and Challenges* [Internet]. National Academies Press (US); 2001 [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223325/>

## ANEXOS

### Anexo 1. Estrategia de búsqueda avanzada

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
	#1	1793
PubMed	<p>((Breast Neoplasms[MH] OR Breast Neoplasm[MH] OR Neoplasm, Breast[MH] OR Breast Tumors[MH] OR Breast Tumor[MH] OR Tumor, Breast[MH] OR Tumors, Breast[MH] OR Neoplasms, Breast[MH] OR Breast Cancer[MH] OR Cancer, Breast[MH] OR Mammary Cancer[MH] OR Cancer, Mammary[MH] OR Cancers, Mammary[MH] OR Mammary Cancers[MH] OR Malignant Neoplasm of Breast[MH] OR Breast Malignant Neoplasm[MH] OR Breast Malignant Neoplasms[MH] OR Malignant Tumor of Breast[MH] OR Breast Malignant Tumor[MH] OR Breast Malignant Tumors[MH] OR Cancer of Breast[MH] OR Cancer of the Breast[MH] OR Mammary Carcinoma, Human[MH] OR Carcinoma, Human Mammary[MH] OR Carcinomas, Human Mammary[MH] OR Human Mammary Carcinomas[MH] OR Mammary Carcinomas, Human[MH] OR Human Mammary Carcinoma[MH] OR Mammary Neoplasms, Human[MH] OR Human Mammary Neoplasm[MH] OR Human Mammary Neoplasms[MH] OR Neoplasm, Human Mammary[MH] OR Neoplasms, Human Mammary[MH] OR Mammary Neoplasm, Human[MH] OR Breast Carcinoma[MH] OR Breast Carcinomas[MH] OR Carcinoma, Breast[MH] OR Carcinomas, Breast[MH]) OR ("Breast Neoplasm"[TIAB] OR "Breast Tumor"[TIAB] OR "Breast Cancer"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasm"[TIAB] OR "Breast Carcinoma"[TIAB]) OR (Breast Neoplasms[OT] OR Breast Neoplasm[OT] OR Neoplasm, Breast[OT] OR Breast Tumors[OT] OR Breast Tumor[OT] OR Tumor, Breast[OT] OR Tumors, Breast[OT] OR Neoplasms, Breast[OT] OR Breast Cancer[OT] OR Cancer, Breast[OT] OR Mammary Cancer[OT] OR Cancer, Mammary[OT] OR Cancers, Mammary[OT] OR Mammary Cancers[OT] OR Malignant Neoplasm of Breast[OT] OR Breast Malignant Neoplasm[OT] OR Breast Malignant Neoplasms[OT] OR Malignant Tumor of Breast[OT] OR Breast Malignant Tumor[OT] OR Breast Malignant Tumors[OT] OR Cancer of Breast[OT] OR Cancer of the Breast[OT] OR Mammary Carcinoma, Human[OT] OR Carcinoma, Human Mammary[OT] OR Carcinomas, Human Mammary[OT] OR Human Mammary Carcinomas[OT] OR Mammary Carcinomas, Human[OT] OR Human Mammary Carcinoma[OT] OR Mammary Neoplasms, Human[OT] OR Human Mammary Neoplasm[OT] OR Human Mammary Neoplasms[OT] OR Neoplasm, Human Mammary[OT] OR Neoplasms, Human Mammary[OT] OR Mammary Neoplasm, Human[OT] OR Breast Carcinoma[OT] OR Breast Carcinomas[OT] OR Carcinoma, Breast[OT] OR Carcinomas, Breast[OT]))</p>	
	#2	
	<p>((Neoplasm Metastasis[MH] OR Neoplasm Metastases[MH] OR Metastases, Neoplasm[MH] OR Metastasis, Neoplasm[MH] OR Metastase[MH] OR Metastases[MH] OR Metastasis[MH]) OR ("Neoplasm Metastas"[TIAB] OR Metastase*[TIAB] OR Metastasis[TIAB] OR Metastatic[TIAB] OR Advanced[TIAB]) OR (Neoplasm Metastasis[OT] OR Neoplasm Metastases[OT] OR Metastases, Neoplasm[OT] OR Metastasis, Neoplasm[OT] OR Metastase[OT] OR Metastases[OT] OR Metastasis[OT]))</p>	
	#3	

---

((Letrozole[MH] OR CGS 20267[MH] OR CGS-20267[MH] OR CGS20267[MH] OR Palbociclib[MH] OR Ibrance[MH] OR PD 0332991[MH] OR PD0332991[MH] OR PD-0332991[MH]) OR (Letrozole[TIAB] OR "CGS 20267"[TIAB] OR "CGS-20267"[TIAB] OR "CGS20267"[TIAB] OR Palbociclib[TIAB] OR Ibrance[TIAB] OR "PD 0332991"[TIAB] OR "PD0332991"[TIAB] OR "PD-0332991"[TIAB]) OR (Letrozole[OT] OR CGS 20267[OT] OR CGS-20267[OT] OR CGS20267[OT] OR Palbociclib[OT] OR Ibrance[OT] OR PD 0332991[OT] OR PD0332991[OT] OR PD-0332991[OT]))

#1 AND #2 AND #3

---

**Scopus** #1 **2970**  
TITLE-ABS-KEY("Breast Neoplasm\*" OR "Breast Tumor\*" OR "Breast Cancer" OR "Mammary Cancer\*" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm\*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor\*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Human Mammary Carcinoma\*" OR "Human Mammary Neoplasm\*" OR "Breast Carcinoma\*")

#2  
TITLE-ABS-KEY("Neoplasm Metastas\*" OR Metastase\* OR Metastasis OR Metastatic OR Advanced)

#3  
TITLE-ABS-KEY((Postmenopause OR "Postmenopausal Period" OR "Post-Menopause\*" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal Period" OR "Post menopausal Period") OR ("hormone sensitive" OR "hormone-sensitive" OR "hormone receptor positive" OR "hormone receptor-positive" OR "HR+" OR "oestrogen receptor-positive" OR "oestrogen receptorepositive/human"))

#4  
TITLE-ABS-KEY(Letrozole OR "CGS 20267" OR "CGS-20267" OR "CGS20267" OR Palbociclib OR Ibrance OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")

\*#1 AND #2 AND #3 AND #4

---

**WoS** #1 **794**  
(KP=("Breast Neoplasm\*" OR "Breast Tumor\*" OR "Breast Cancer" OR "Mammary Cancer\*" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm\*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor\*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Human Mammary Carcinoma\*" OR "Human Mammary Neoplasm\*" OR "Breast Carcinoma\*") OR (AK=("Breast Neoplasm\*" OR "Breast Tumor\*" OR "Breast Cancer" OR "Mammary Cancer\*" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm\*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor\*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Human Mammary Carcinoma\*" OR "Human Mammary Neoplasm\*" OR "Breast Carcinoma\*")) OR (TI=("Breast Neoplasm\*" OR "Breast Tumor\*" OR "Breast Cancer" OR "Mammary Cancer\*" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm\*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor\*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Human Mammary Carcinoma\*" OR "Human Mammary Neoplasm\*" OR "Breast Carcinoma\*")))

#2

---

((KP=("Neoplasm Metastas\*" OR Metastase\* OR Metastasis OR Metastatic OR Advanced)) OR (AK=("Neoplasm Metastas\*" OR Metastase\* OR Metastasis OR Metastatic OR Advanced)) OR (TI=("Neoplasm Metastas\*" OR Metastase\* OR Metastasis OR Metastatic OR Advanced)))

#3

((KP((Postmenopause OR "Postmenopausal Period" OR "Post-Menopause\*" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal Period" OR "Post menopausal Period")) OR ("hormone sensitive" OR "hormone-sensitive" OR "hormone receptor positive" OR "hormone receptor-positive" OR "HR+" OR "oestrogen receptor-positive" OR "oestrogen receptorepositive/human")))) OR (AK((Postmenopause OR "Postmenopausal Period" OR "Post-Menopause\*" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal Period" OR "Post menopausal Period")) OR ("hormone sensitive" OR "hormone-sensitive" OR "hormone receptor positive" OR "hormone receptor-positive" OR "HR+" OR "oestrogen receptor-positive" OR "oestrogen receptorepositive/human")))) OR (TI((Postmenopause OR "Postmenopausal Period" OR "Post-Menopause\*" OR "Post Menopause" OR "Post-menopausal Period" OR "Post menopausal Period")) OR ("hormone sensitive" OR "hormone-sensitive" OR "hormone receptor positive" OR "hormone receptor-positive" OR "HR+" OR "oestrogen receptor-positive" OR "oestrogen receptorepositive/human"))))

#4

(KP=(Letrozole OR "CGS 20267" OR "CGS-20267" OR "CGS20267" OR Palbociclib OR Ibrance OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")) OR (AK=(Letrozole OR "CGS 20267" OR "CGS-20267" OR "CGS20267" OR Palbociclib OR Ibrance OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991")) OR (TI=(Letrozole OR "CGS 20267" OR "CGS-20267" OR "CGS20267" OR Palbociclib OR Ibrance OR "PD 0332991" OR "PD0332991" OR "PD-0332991"))

\*#1 AND #2 AND #3 AND #4

---

<b>Embase</b>	<p>#1 ( 'breast cancer'/exp OR 'ca breast' OR 'breast cancer' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant' OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy' )</p> <p>#2 'metastasis'/exp OR 'cancer cell dissemination' OR 'cancer cell metastasis' OR 'cancer cell spread' OR 'cancer dissemination' OR 'cancer metastasis' OR 'cancer spread' OR 'carcinoma metastasis' OR 'disseminated tumor cell' OR 'disseminated tumour cell' OR 'metastases' OR 'metastatic type' OR 'metastasis' OR 'metastasis formation' OR 'metastatic cancer' OR 'metastatic cancers' OR 'metastatic carcinoma' OR 'metastatic carcinomas' OR 'metastatic disease' OR 'metastatic tumor' OR 'metastatic tumors' OR 'metastatic tumour' OR 'metastatic tumours' OR 'neoplasm metastasis' OR 'neoplastic cell dissemination' OR 'sarcoma metastasis' OR 'secondary cancer' OR 'secondary carcinoma' OR 'tumor dissemination' OR 'tumor metastasis' OR 'tumor migration' OR 'tumor spread' OR 'tumour dissemination' OR 'tumour metastasis' OR 'tumour migration' OR 'tumour spread'</p> <p>#3</p>	<b>374</b>
---------------	--	------------

---

---

'postmenopause'/exp OR 'post menopause' OR 'postmenopausal female' OR 'postmenopausal period'  
OR 'postmenopausal women' OR 'postmenopause' OR 'hormone sensitivity'/exp  
OR 'hormonal sensitivity' OR 'hormone sensitivity'

#4

('letrozole'/exp OR '1 (4, 4' dicyanobenzhydryl) 1, 2, 4 triazole' OR '1 [bis (4 cyanophenyl) methyl] 1,  
2, 4 triazole' OR '4 [(4 cyanophenyl) (1, 2, 4 triazol 1 yl) methyl] benzonitrile' OR '4, 4' (1h 1, 2, 4 triazol  
1 ylmethylene) bis (benzonitrile)' OR '4, 4' [(1, 2, 4 triazol 1 yl) methylene] dibenzonitrile' OR 'cgs  
20267' OR 'cgs20267' OR 'femar' OR 'femara' OR 'letrozole' OR 'loxifan') AND ('fulvestrant'/exp OR  
'13 methyl 7 [9 (4, 4, 5, 5, 5 pentafluoropentylsulfanyl) nonyl] 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17  
decahydrocyclopenta [a] phenanthrene 3, 17 diol' OR '7alpha [9 (4, 4, 5, 5, 5 pentafluoropentylsulfanyl)  
nonyl] estra 1, 3, 5 (10) triene 3, 17beta diol' OR 'ea  
114' OR 'ea114' OR 'faslodex' OR 'fulvestrant' OR 'ici 182 780' OR 'ici 182, 780' OR 'ici 182780'  
OR 'ici182780' OR 'zd 182780' OR 'zd 9238' OR 'zd182780' OR 'zd9238' OR 'zm  
182780' OR 'zm182780')

\*#1 AND #2 AND #3 AND #4

---

#1 Breast Neoplasms/

Ovid

54

MEDLIN

#2 Neoplasm Metastasis/

E

#3 Postmenopause/ OR Hormones/

#4 ('letrozole'/exp OR '1 (4, 4' dicyanobenzhydryl) 1, 2, 4 triazole' OR '1 [bis (4 cyanophenyl) methyl]  
1, 2, 4 triazole' OR '4 [(4 cyanophenyl) (1, 2, 4 triazol 1 yl) methyl] benzonitrile' OR '4, 4' (1h 1, 2, 4  
triazol 1 ylmethylene) bis (benzonitrile)' OR '4, 4' [(1, 2, 4 triazol 1 yl) methylene] dibenzonitrile'  
OR 'cgs 20267' OR 'cgs20267' OR 'femar' OR 'femara' OR 'letrozole' OR 'loxifan') AND ('fulvestrant'/exp  
OR '13 methyl 7 [9 (4, 4, 5, 5, 5 pentafluoropentylsulfanyl) nonyl] 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14,  
15, 16, 17 decahydrocyclopenta [a] phenanthrene 3, 17 diol' OR '7alpha [9 (4, 4, 5, 5, 5  
pentafluoropentylsulfanyl) nonyl] estra 1, 3, 5 (10) triene 3, 17beta diol' OR 'ea  
114' OR 'ea114' OR 'faslodex' OR 'fulvestrant' OR 'ici 182 780' OR 'ici 182, 780' OR 'ici 182780'  
OR 'ici182780' OR 'zd 182780' OR 'zd 9238' OR 'zd182780' OR 'zd9238' OR 'zm  
182780' OR 'zm182780')

\*#1 AND #2 AND #3 AND #4

---

*Fecha de búsqueda: 19/11/2023*

## Anexo 2. Operacionalización de variables

Dimensión	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional	Ítems	Tipo de variable
Características de los estudios	País	Territorio con geografía limitada.	País descrito en el ECA	-	-
	Diseño	Conjunto de métodos empleados para recopilar y analizar datos (36).	Descripción del diseño de estudio descrito en el ECA.	-	-
	Edad	Número de años de una persona.	Media o mediana de años con sus medidas de dispersión al momento del estudio	-	Discreta
	Pacientes totales	Personas que fueron atendidas por un problema médico (55).	Número total de pacientes incluidos en el ECA	-	Discreta
	Grupo intervención	Es el brazo experimental de un ECA donde se está probando algún producto nuevo (56).	Número total de pacientes incluidos en el grupo letrozol más palbociclib	-	Discreta
	Grupo control	Es el brazo que no fue intervenido dentro de un ECA con el fin de luego comparar resultados (56).	Número total de pacientes incluidos en el grupo letrozol más placebo	-	Discreta
	Seguimiento	Es el tiempo que ha transcurrido desde el inicio hasta el final de una investigación (56).	Duración promedio de seguimiento del estudio en meses	-	Discreta
	Dosis	Cantidad de medicamento que se toma en un momento específico (56).	Dosis empleadas en los brazos del ECA	-	-
	Financiamiento	Fuentes de financiamiento		-	-
	Características de los pacientes con cáncer de mama	Etnia	Grupo de personas unidas por características en común.	Clasificación según localización de tumor	a) Caucásico b) Asiático c) Blanco d) Otros
Estado de receptor de hormona		Molécula que espera a unirse específicamente a una hormona (57).	Número de pacientes con receptores hormonales positivos	a) Receptor de progesterona positivo e) Receptor de estrógenos positivo	Nominal
Metástasis		Proliferación celular de un área primaria a zonas de distancia del cuerpo (4).	Número de lugares anatómicos con metástasis	a) 1 b) 2 b) ≥3	Ordinal
Sitio de metástasis		Lugares anatómicos donde ya han proliferado las células cancerosas (4).	Lugar donde hizo metástasis el cáncer de mama	a) Visceral b) Solo hueso c) Otros	Nominal
Tiempo de enrollamiento o inscripción		Tiempo que tomo el proceso de registro o inscripción de los pacientes a un ensayo clínico (56).	Tiempo que tomo el proceso de enrollamiento durante el ECA	-	Discreta
Resultado primario		Desenlace principal a medir o evaluar con un estudio (58).	Descripción de criterio de valoración primario	-	-

	Resultados secundarios	Variables o indicadores secundarios a medir con un estudio (58).	Descripción del criterio de valoración secundarios	-	-
	Criterios de inclusión	Características que cumple una población para ser incluida en un estudio (55).	Detalle de los criterios de inclusión utilizados por el ECA	-	-
	Criterios de exclusión	Características no apropiadas específicas de una población los cuales no son aptas para un estudio (55).	Detalle de los criterios de exclusión utilizados por el ECA	-	-
<b>Resultados: Eficacia y seguridad</b>	Supervivencia libre de progresión	Proporción de pacientes que pasado un tiempo definido, la enfermedad de ha mantenido sin progresión (58).	Mediana del número de personas con supervivencia libre de progresión en meses: experimental vs control Supervivencia libre de progresión: experimental vs control, expresado en Hazard ratio (HR)	-	Discreta
	Supervivencia global	Participantes vivos tiempo posterior al inicio tratamiento. Se suele medir en un tiempo definido (56).	Mediana de número de pacientes con supervivencia global en meses: experimental vs control Número de pacientes con supervivencia global en meses: experimental vs control, expresado en Hazard ratio (HR)	-	Discreta
	Tasa de respuesta objetivo	Porcentaje de pacientes en un ensayo clínico que presentaron una respuesta parcial (reducción) o completa (desaparición del tamaño tumora) a la intervención en un tiempo específico (58).	Tasa de respuesta objetiva al 95% Respuesta completa, n° (%)	-	Continua
	Tasa de beneficio clínico o tasa de control de la enfermedad	Sumatoria de las tasas de: a) respuesta parcial, b) completa y c) enfermedad estable (58).	Tasa de beneficio clínico, % (IC al 95%)	-	Continua
	Duración de la respuesta	Periodo que pasa desde la confirmación de respuesta al favorable al tratamiento hasta que la enfermedad vuelve a progresar (58).	Duración de la respuesta clínica en meses	-	Discreta
	Seguridad	Efectos no intencionados como parte de una intervención experimental (58).	Número de eventos adversos serios (pudieron haber llevado al fallecimiento del paciente)	-	Discreta

Número de muertes por efectos adversos	-	Discreta
Número de efectos adversos relacionados con el tratamiento (todos los grados)	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Neutropenia</li> <li>b) Leucopenia</li> <li>c) Anemia</li> <li>d) Fatiga / Astenia</li> <li>e) Náuseas</li> <li>f) Vómitos</li> <li>g) Diarrea</li> <li>h) Elevación de alanina aminotransferasa</li> <li>i) Elevación de aspartato aminotransferasa</li> <li>j) Neutropenia febril</li> <li>k) Prolongación del intervalo QT</li> </ul>	Discreta



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

### **Declaratoria de Autenticidad del Asesor**

Yo, BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Letrozol con palbociclib versus letrozol solo como tratamiento de primera línea para cáncer de mama HR+/HER2-avanzado: revisión sistemática y metaanálisis", cuyo autor es BARROS SEVILLANO JAYLIN SHAMIR, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 11.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 27 de Noviembre del 2023

<b>Apellidos y Nombres del Asesor:</b>	<b>Firma</b>
BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO <b>DNI:</b> 45983877 <b>ORCID:</b> 0000-0002-2896-1407	Firmado electrónicamente por: JBARBOZAME el 27- 11-2023 17:21:51

Código documento Trilce: TRI - 0667645