

Informe de evaluación del tratamiento del cáncer de mama avanzado

Año 2022

Unidad de Evaluación
Fondo Nacional de Recursos

Autores: Dra. Natalia Piñeiro, Mag. Gustavo Saona,
Dr. Fernando Correa, Dra. Valentina Zubiaurre y Dra. Lucía Delgado

Contenido

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	5
Objetivo primario:	5
Objetivos secundarios:	5
METODOLOGÍA	6
Diseño de estudio:	6
Análisis Estadístico:	7
Fuentes de datos:	8
Definiciones operacionales:.....	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	23

Abreviaturas

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

FNR: Fondo Nacional de Recursos

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

TDM1: Trastuzumab Emtansine

FDA: Food and Drug Administration

E+/-: receptores estrógenos positivos/negativos

P+/-: receptores progesterona positivos/negativos

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea cuya presentación, curso evolutivo y pronóstico depende ampliamente del subtipo molecular.

La amplificación del oncogén HER2 y la consiguiente sobreexpresión de la oncoproteína HER2, está presente en aproximadamente un 20% de los cánceres de mama y se asocia con mayor incidencia de recaída, menor sobrevida libre de progresión y sobrevida global (1-2).

En Uruguay según el Registro Nacional del Cáncer de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, el cáncer de mama es el que posee la mayor tasa de incidencia y también de mortalidad. En el período 2013-2017, se registraron anualmente en promedio 1933 casos nuevos de cáncer de mama y fue la causa de muerte de 679 mujeres, en promedio y por año en el mismo período (3).

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los primeros ensayos clínicos con Trastuzumab demostraron un claro beneficio en el cáncer de mama metastásico con receptor HER2 positivo en asociación con taxanos como tratamiento de primera línea, con un impacto positivo en la supervivencia global (SG) de las pacientes (4-6).

Posteriormente publicaciones de registros de la vida real permitieron afianzar estos resultados en poblaciones no seleccionadas como las de los ensayos clínicos, y objetivar su impacto en escenarios de la vida real (7-9).

Trastuzumab fue la primera terapia anti HER2 para el cáncer de mama incorporada en el Fondo Nacional de Recursos (FNR).

La cronología en la incorporación al FNR fue la siguiente: en el año 2006 se incorpora para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama y posteriormente en el 2008 también para el tratamiento de la enfermedad avanzada y el tratamiento neoadyuvante.

Posteriormente se incorporaron otras terapias como el Lapatinib en el año 2010. Se trata de una droga con un mecanismo de acción diferente; es un inhibidor de tirosina quinasa que se une de forma reversible y competitiva al sitio de unión del ATP en el dominio intracelular del receptor HER2 y EGFR, inhibiendo así la cascada de señalización. Para ese entonces el ensayo clínico de Cameron *et al.* había demostrado resultados que aumentaban la sobrevida global con el uso de Lapatinib luego de la progresión a Trastuzumab (10).

Más recientemente en el año 2017 se incorporaron Trastuzumab-Pertuzumab y Trastuzumab Emtansine (TDM1), dos terapias anti HER2 cuyos ensayos clínicos evidenciaron beneficio en sobrevida global (11-13).

Pertuzumab fue aprobado por la FDA en el año 2012 como tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico en combinación con Trastuzumab y docetaxel, basados en los datos iniciales del estudio CLEOPATRA. Éste fue un estudio fase III que evaluó la combinación de Trastuzumab, Pertuzumab y docetaxel en comparación con docetaxel y Trastuzumab solos; los resultados demostraron un intervalo libre de progresión de 18,5 meses en el brazo de Pertuzumab versus 12,4 meses en el brazo control (RR:0,62; IC 95%: 0,51-0,75; $p < 0,001$) En una segunda fase del estudio, se evidencia un beneficio en SG (RR: 0,68; IC 95%: 0,56-0,84; $p \leq 0,001$) de 56,5 meses versus 40,8 meses en el grupo con el bloqueo dual HER2 respecto al grupo control (11).

El T-DM1 es resultado de la combinación de Trastuzumab y DM1 (un derivado de emtansina 1). El T-DM1 conserva el mecanismo de acción de Trastuzumab e incorpora la entrega intracelular del citotóxico en células con sobreexpresión de HER2.

El estudio fase III EMILIA evaluó el papel del T-DM1 en pacientes previamente tratadas con Trastuzumab y taxanos. En dicho estudio se aleatorizaron 991 enfermas a recibir uno de los dos tratamientos (T-DM1 versus la combinación de Lapatinib + capecitabina).

Los hallazgos del estudio mostraron un incremento en la SG (RR: 0,68; IC 95%: 0,55-0,85; $p < 0,001$) de 30,9 meses versus 25,1 meses a favor de T-DM1. La FDA aprobó el fármaco en febrero de 2013 para ser empleado posterior a la falla de Trastuzumab y taxanos (12).

Finalmente, en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica que progresaron a dos o más líneas de tratamiento anti-HER2 (Trastuzumab o Lapatinib), el estudio fase III TH3RESA mostró un aumento significativo en la SLP en el grupo de T-DM1 (RR: 0,58; IC 95%: 0,422-0,661; $p < 0,0001$), de 6,2 meses versus 3,3 meses en el grupo de control; y el análisis de la SG mostró una tendencia a favor de T-DM1(13).

Por otra parte, para los pacientes con tumor metastásico hormono sensible, el FNR cubre el tratamiento con un antagonista estrogénico desde el año 2009. El Fulvestrant es un antagonista competitivo del receptor estrogénico, aprobado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en pacientes con status post menopaúsico y que hayan progresado a una línea anti estrogénica previa (14). Trabajos posteriores mostraron resultados que sugieren que la respuesta del Fulvestrant es dosis dependiente, y el estudio en fase III CONFIRM mostró el protocolo de administración con dosis de 500 mg versus dosis de 250 mg se asocia con una supervivencia global de 4,1 meses mayor, a favor del primer protocolo (15).

Desde el FNR compartiendo la metodología utilizada para otros medicamentos de alto precio, se implementó para estos tratamientos una normativa que se basó en la evidencia científica aportada por los estudios clínicos fase III pivotaes, y a la cual se aplican actualizaciones periódicas con los nuevos avances y conocimientos (16). Las pacientes son monitorizadas cada tres meses con informes que se solicitan al oncólogo tratante, permitiendo llevar un control pormenorizado de la respuesta al tratamiento, así como el registro de eventos adversos.

El presente informe es la evaluación de más de 10 años de experiencia del FNR en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Evaluar el tratamiento del cáncer de mama avanzado bajo terapias cubiertas por el Fondo Nacional de Recursos (Trastuzumab, Trastuzumab-Pertuzumab, TDM1, Lapatinib y Fulvestrant).

Objetivos secundarios:

- Describir el perfil poblacional de la cohorte de pacientes con cáncer de mama avanzado bajo cobertura por el FNR.
- Conocer la sobrevida global para el cáncer de mama avanzado HER 2+.
- Conocer la supervivencia global para la primera línea de terapia anti HER2 para enfermedad avanzada con Trastuzumab o con doble bloqueo HER 2, con Trastuzumab-Pertuzumab.
- Conocer la supervivencia global para las cohortes con lapatinib o TDM1 como segunda línea de terapia antiHER2 para la enfermedad avanzada.
- Análisis complementario de la población con tumor avanzado hormono sensible bajo tratamiento con Fulvestrant.
- Conocer la supervivencia global del cáncer de mama avanzado bajo tratamiento hormonal con Fulvestrant.
- Conocer la supervivencia global de los protocolos con diferente dosis de Fulvestrant (250 mg versus 500 mg).

METODOLOGÍA

Diseño de estudio:

Se realizó un estudio analítico de una cohorte histórica de pacientes con cáncer de mama avanzado que iniciaron tratamiento bajo cobertura del FNR desde el 01/01/2008 hasta el 31/12/2018 y que tengan ingresada al menos una dosis periódica posterior. Fecha de cierre de seguimiento 31 de julio 2021.

Se realizó un análisis por separado de las cohortes:

- a) con terapias anti HER2
- b) con tratamiento hormonal

Para las terapias anti HER 2: Dependiendo de la situación clínica de la enfermedad avanzada al momento de la autorización del tratamiento, se estratificó a los pacientes en diferentes líneas: primera línea de terapia anti HER2, segunda línea anti HER2 u otras líneas posteriores.

Como criterios de inclusión, se incluyeron todos los pacientes con:

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama.
- Enfermedad loco-regionalmente avanzada o diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Tumor HER2/ positivo por inmunohistoquímica (IHQ) y con intensidad 3+, o positivo por métodos de hibridación in situ utilizando métodos validados.

Para el tratamiento con Fulvestrant se requiere:

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama con receptores hormonales positivos en pacientes postmenopáusicas.
- Enfermedad loco-regionalmente avanzada o diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.

Se realizó un análisis por intención de tratar, incluyendo todos los pacientes que hayan recibido al menos 1 ciclo de los tratamientos definidos. A tal fin es que se consideraron todos los casos en que se hayan solicitado al menos una dosis posterior, asegurando que se recibió al menos la primera.

Con fines metodológicos, se tomó para Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib y TDM1 como fecha de inicio del tratamiento a la fecha de la primera dosis posterior a lo que se le restaron 30 días.

En el caso de Fulvestrant se consideró como fecha de inicio, a la fecha de autorización de una primera dosis (en solicitud o dosis periódica posterior).

Se consideró que un fármaco cumple una línea de tratamiento si el paciente lo recibió por un tiempo mayor a un mes.

Análisis Estadístico:

La descripción de las variables se realizó calculando proporciones para las variables cualitativas y medias, desvío estándar, medianas y percentiles para las variables cuantitativas.

La descripción de la supervivencia global se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, para el cálculo de la mediana de tiempo y probabilidad de supervivencia. La comparación entre curvas de supervivencia de distintos grupos se realizó mediante el test de Peto-Prentice.

En el análisis del Trastuzumab se consideraron tres periodos: 2008 -2013, del 2014-2016 y del 2017 en adelante. En el primer periodo (2008-2013) no se contaba en la región con otro fármaco para primera línea de terapia antiHER2. En el segundo periodo (2014-2016) se corresponde con la llegada de Pertuzumab al Uruguay, aunque no era proporcionado por el FNR. Para el tercer periodo (2017 en adelante) ambos tratamientos están incluidos en la cobertura. De esta forma se identificó periodos con igual acceso a tratamientos en la región y se estratifico el análisis conforme a los mismos.

El estudio de Fulvestrant consideró además la supervivencia según dosis del fármaco, para lo cual se realizó un análisis ajustado mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox. En dicho análisis se consideraron las variables: edad, estatus de receptores hormonales, metástasis viscerales /no viscerales, así como la dosis de Fulvestrant (250 o 500 mg).

En el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 17.0 y se consideró significativo un valor p menor o igual a 0,05.

Fuentes de datos:

Se utilizó la base de datos del FNR para el tratamiento del cáncer de mama. Allí se recogen los datos clínicos y paraclínicos documentados que fueron remitidos por los oncólogos tratantes al completar los formularios preestablecidos para la solicitud de inicio del tratamiento y de la solicitud de dosis posteriores previo a cada ciclo de tratamiento.

Los datos de fallecimiento se obtuvieron del registro de mortalidad del Ministerio de Salud Pública.

Definiciones operacionales:

- **Supervivencia global**, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento por cualquier causa (evento) o hasta el fin del seguimiento.
- **Progresión precoz intra o post adyuvancia**: Cuando se documenta progresión lesional durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab o en los siguientes 12 meses luego de finalizado el mismo.
- **Líneas de terapia antiHER2 para enfermedad metastásica**: Definimos como primera línea a la terapia antiHER2 que recibe por primera vez para enfermedad avanzada. Las líneas segunda y tercera corresponden a las siguientes terapias antiher2 que se hayan implementado.

RESULTADOS

En el periodo considerado del 1 de enero 2008 al 31 de diciembre 2018, se autorizaron 1959 tratamientos para el cáncer de mama avanzado. Esto se corresponde con 1911 pacientes de las cuales 1864 recibieron al menos un tratamiento, 46 al menos dos tratamientos, y un paciente recibió tres tratamientos.

A continuación, se realiza un análisis por separado de las diferentes cohortes tratadas.

A) Análisis de la población con terapia antiHER2 global

Los pacientes con tratamiento de terapia anti HER 2 fueron 685, con mediana de seguimiento de 77 meses. Las características de esta cohorte se describen en la tabla 1.

Predomina el sexo femenino, con media de edad de 54 años, pero con un amplio rango etario (28 a 83 años). Se evidencia un predominio de pacientes provenientes del sub sector privado de la salud (> 60%), en su mayoría con enfermedad metastásica más que loco-regionalmente avanzada, y predominan las metástasis viscerales sobre las óseas y cutáneas-subcutáneas.

Tabla 1. Características de la población con terapia anti HER 2 (N= 685)

Edad (media)		54.2 años	Rango 28-83 años
		N	%
Sexo	femenino	676	98,7
	masculino	9	1,3
Procedencia	Montevideo	319	46,5
	Interior	366	53,5
Cobertura	Pública	225	32,8
	Privada	460	67,2
Estado menopáusico (N 634)	Premenopáusica	177	27,9
	Indeterminado	30	4,7
	Postmenopáusica	427	67,4
Status de receptores hormonales (E: Estrógeno P:	E+/P+	311	47,5
	E+/P-	96	14,7
	E-/P+	14	2,1

Evaluación del tratamiento del cáncer de mama avanzado

Progesterona) (N 654)	E-/P-	233	35,7
Enfermedad			
	Loco-regionalmente avanzada	49	7,1
	Metastásica	636	92,9
	Metástasis - viscerales	482	75,8
	Oseas/cutáneas subcutáneas	154	24,2

El tratamiento mayormente indicado fue el Trastuzumab seguido por Lapatinib.

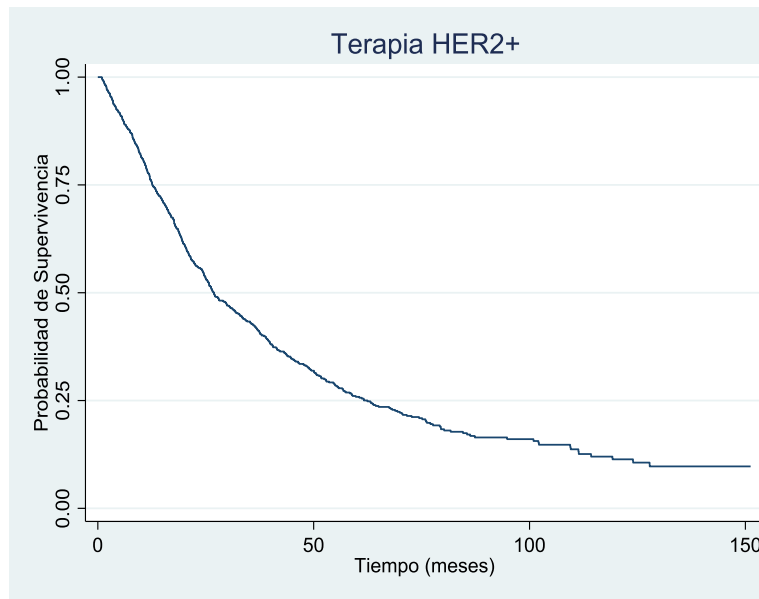
En la tabla 2 se describen el número de tratamientos según fármaco autorizado en dicho periodo.

Tabla 2. Distribución según tratamiento autorizado

Distribución por fármacos	N Pacientes
Trastuzumab (Primera línea Bloqueo HER 2)	467
Lapatinib (Segunda línea de Bloqueo HER 2)	207
Trastuzumab / Pertuzumab (Primera línea de Bloqueo HER 2)	132
TDM1 (Segunda línea Bloqueo HER 2)	95
TDM 1 (Tercera Línea Bloqueo HER 2)	11
Progresión intra o post adyuvancia precoz (pasan a TDM1 o Lapatinib)	72

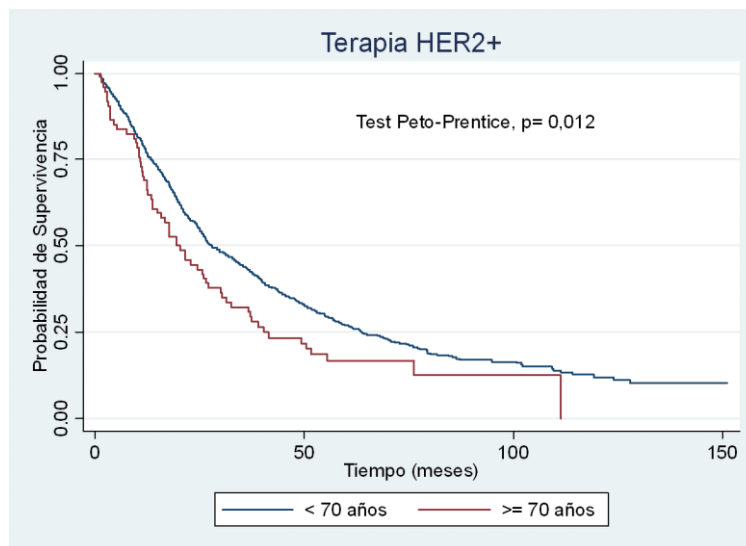
Como grupo globalmente los pacientes que recibieron terapia anti HER 2 presentaron una mediana de supervivencia de 26,9 meses (IC 95%: 24,7-31,1) (Grafico 1).

Gráfico 1. Supervivencia de la Cohorte con terapia anti HER 2



Se realizó análisis de supervivencia según estratos por edad, separando en dos grandes grupos: mayores o igual a 70 años, y menores de 70 años. La supervivencia de estos grupos fue diferente, a favor de los menores de 70 años; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,012$; Gráfico 2).

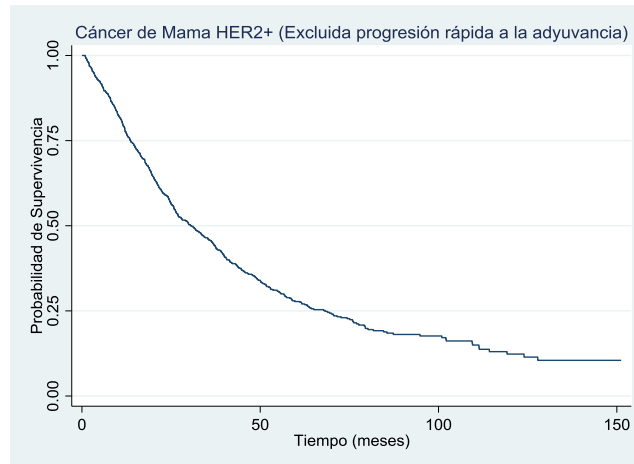
Gráfico 2. Supervivencia para cohorte con terapia antiHER 2 según estrato edad



Las progresiones precoces intra o post adyuvancia (dentro del primer año) fueron 72 casos. En estas situaciones los pacientes por normativa pasaron a tratamiento con

Lapatinib o TDM1 para su enfermedad metastásica. La supervivencia global, excluyendo este grupo particular, presentó una mediana de 30,5 meses (IC 95%: 26,3- 35,4; Grafico 3).

Gráfico 3. Supervivencia con terapia HER2 (excluidas progresiones intra o post adyuvancia en los 12 meses)



B) Primera línea de tratamiento antiHER 2 para enfermedad metastásica con Trastuzumab.

Los tratamientos con Trastuzumab en primera línea de terapia antiHER2 para enfermedad metastásica fueron 467. La media de edad fue de 54.5 años, pero con un amplio rango etario. Predominaron las mujeres postmenopáusicas con enfermedad metastásica visceral (tabla 3).

Tabla 3. Descripción de la población que recibe trastuzumab en primera línea de terapia anti HER2 para enfermedad metastásica (N= 467)

Edad (media)		54.5 años	Rango 28-83 años
		N	%
Sexo femenino		460	98,5
Procedencia Montevideo		222	47,5
Cobertura pública		164	35,1
Estado menopáusico (N 435)	Premenopáusica	115	26,4
	Indeterminado	17	3,9
	Postmenopáusica	303	69,7
Status de receptores hormonales (E: Estrógeno P: Progesterona) (N 454)	E+/P+	224	49,5
	E+/P-	64	14,1
	E-/P+	12	2,7
	E-/P-	153	33,7
Enfermedad			
Loco-regionalmente avanzada		41	8,8
Metastásica		426	91,2
Metástasis - viscerales		323	75,6
Oseas/cutáneas subcutáneas		104	24,4

Para el análisis de supervivencia se consideraron diferentes periodos: el primer periodo desde el 2008 hasta el 31 de diciembre del 2013, presentó una mediana seguimiento 24,2 meses; el segundo periodo se consideró desde el 1ero de enero 2014 al 31 de diciembre 2016 y su mediana de seguimiento fue de 29,1 meses; y el tercer periodo considerado desde el 1ero de enero 2017 hasta fin de seguimiento y su mediana fue de 37,2 meses.

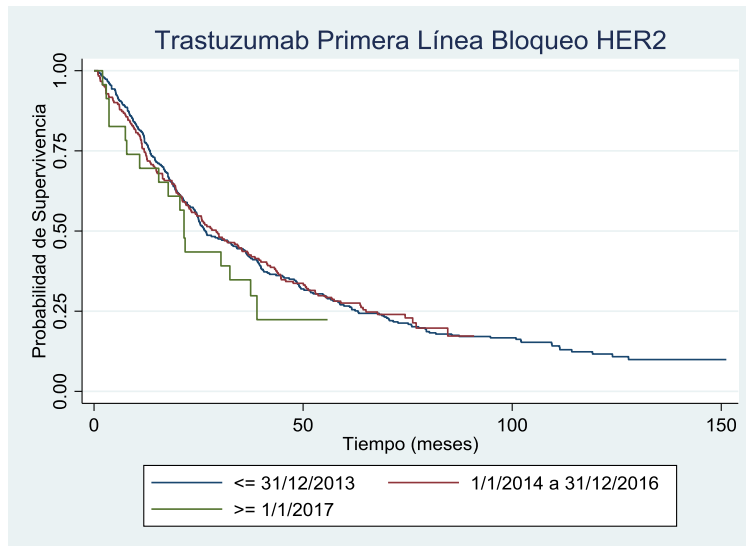
Las medianas de supervivencia (tabla 4) para los periodos 1 y 2, si bien difieren, a favor del periodo 2, ambos valores puntuales quedan comprendidos dentro del IC 95% del otro periodo. Por otra parte, en el periodo 3, el número de tratamientos es muy bajo (N= 23), lo cual no permite realizar comparación.

En el gráfico 4 se representa la supervivencia por periodos, no se observó diferencias significativas ($p= 0,484$), sin embargo, se debe tener en cuenta que el seguimiento de dichas cohortes fue muy distinto y es discutible la validez de la comparación entre ellas.

Tabla 4. Mediana supervivencia con Trastuzumab como primera línea terapia HER2 por periodos y global

	N pacientes	Mediana supervivencia (Meses)	IC 95%
Periodo 1	263	26,6	24,1-36,6
Periodo 2	181	29,2	22,6-36,9
Periodo 3	23	21,5	10,9-37,5
Global	467	26,9	24,5-32,8

Gráfico 4. Supervivencia Trastuzumab primera línea enfermedad metastásica según periodos



C) Primera línea de tratamiento antiHER 2 para enfermedad metastásica con Pertuzumab-Trastuzumab

Los tratamientos con Pertuzumab - Trastuzumab fueron 132. Las características de esta cohorte son similares a las globales de terapia antiHER2: predominio subsector privado, amplio rango etario, postmenopáusicas con enfermedad predominantemente metastásica y visceral (Tabla 5).

La terapia combinada Trastuzumab / Pertuzumab presentó una mediana de seguimiento 30.6 meses.

Tabla 5. Descripción de la población que recibe Pertuzumab-Trastuzumab como primera línea de terapia anti HER2 de enfermedad metastásica (N= 132)

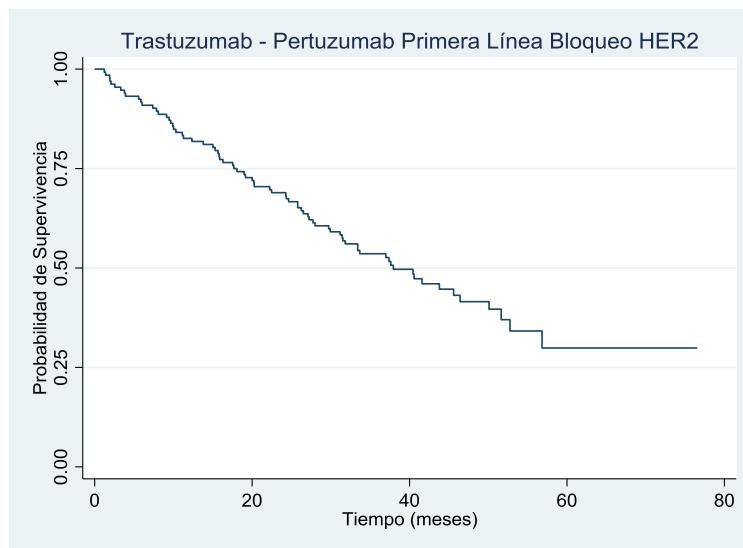
			54,9 años	Rango 28-81 años
Edad (media)			N	%
Sexo femenino			132	100
Procedencia Montevideo			53	40,2
Cobertura pública			42	31,8
Estado menopáusico N 121	Premenopáusica		36	29,8
	Indeterminado		5	4,1
	Postmenopáusica		80	66,1
Status de receptores hormonales (E: Estrógeno P: Progesterona) (N 124)	E+/P+		63	50,8
	E+/P-		23	18,5
	E-/P+		1	0,8
	E-/P-		37	29,9
Enfermedad				
Loco-regionalmente avanzada			5	3,8
Metastásica			127	96,2
Metástasis - viscerales			90	70,9
Oseas/cutáneas subcutáneas			37	29,1

En cuanto al análisis de supervivencia la mediana fue de 37,9 meses (Tabla 6 y gráfico 5)

Tabla 6. Supervivencia Pertuzumab- Trastuzumab

	N pacientes*	Mediana supervivencia meses	IC 95%
Pertuzumab	132	37,9	31,2-50,0

*coincide N pacientes con numero de tratamientos

Gráfico 5. Supervivencia Pertuzumab-Trastuzumab en primera línea de terapia antiHER2 para enfermedad metastásica

D) Segunda línea de tratamiento HER2 para enfermedad metastásica con Lapatinib

Los tratamientos con Lapatinib fueron 207. Dentro de las características de esta cohorte se destacan la media de edad y el rango etario que fueron menores con respecto a los tratamientos descritos previamente.

El tratamiento con Lapatinib mostró una mediana de seguimiento prolongada de 104,5 meses.

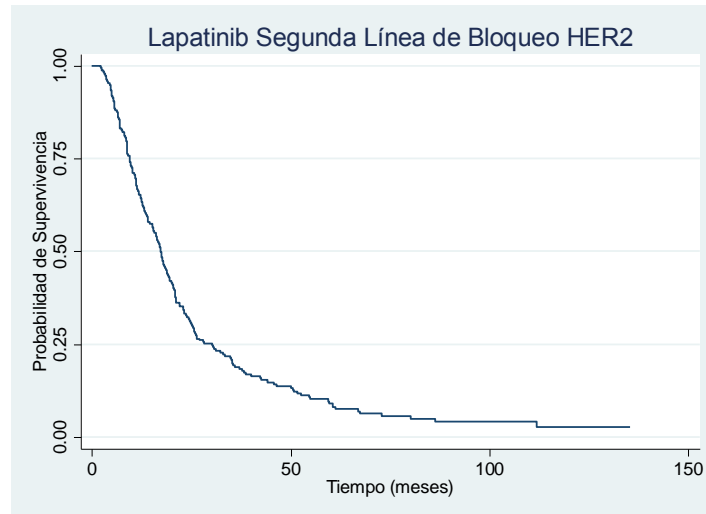
Tabla 7. Descripción de la población que recibe Lapatinib como segunda línea de terapia anti HER2 para enfermedad metastásica (N 207)

Edad (media)		51,5 años	Rango 28-79 años
		N	%
Sexo femenino		203	97,9
Procedencia Montevideo		119	49,1
Cobertura pública		78	32,2
Estado menopáusico N 228	Premenopáusica	72	31,6
	Indeterminado	15	6,6
	Postmenopáusica	141	61,8
Status de receptores hormonales (E: Estrógeno P: Progesterona) (N 233)	E+/P+	106	45,5
	E+/P-	27	11,6
	E-/P+	8	3,4
	E-/P-	92	39,5
Enfermedad			
Loco-regionalmente avanzada		26	10,7
Metastásica		216	89,3
Metástasis - viscerales		175	81,0
Oseas/cutáneas subcutáneas		41	19,0

Con Lapatinib la mediana de supervivencia fue de 17,2 meses (Tabla 8 y Grafico 6).

Tabla 8. Supervivencia Lapatinib

	N pacientes *	Mediana supervivencia Meses	IC 95%
Lapatinib	207	17,2	15,1-19,3

Gráfico 6. Supervivencia con Lapatinib en segunda línea de terapiaHER2**E) Segunda línea de tratamiento HER2 para enfermedad metastásica con TDM1**

Los tratamientos con TDM1 fueron 95. La población en esta segunda línea antiHER2, presentó características similares a la primera línea antiHER2, a excepción de algo mayor la media de edad, y rango etario más estrecho. (Tabla 9).

Tabla 9. Descripción de la población que recibe TDM1 como segunda línea de terapia anti HER2 para enfermedad metastásica (N= 95)

Edad (media)		55,4 años	Rango 29-78 años
		N	%
Sexo femenino		94	98,9
Procedencia Montevideo		43	45,3
Cobertura pública		29	30,5
Estado menopáusico N 85	Premenopáusica	22	26,2
	Indeterminado	2	2,4
	Postmenopáusica	60	71,4
Status de receptores hormonales (E: Estrógeno P: Progesterona)	E+/P+	45	49,4
	E+/P-	15	16,5
	E-/P+	30	32,9
	E-/P-	1	1,1

(N 91)			
Enfermedad			
Loco-regionalmente avanzada	6	6,1	
Metastásica	89	93,9	
Metástasis - viscerales	65	73,1	
Oseas/cutáneas subcutáneas	24	26,9	

La mediana de seguimiento fue de 37,8 meses.

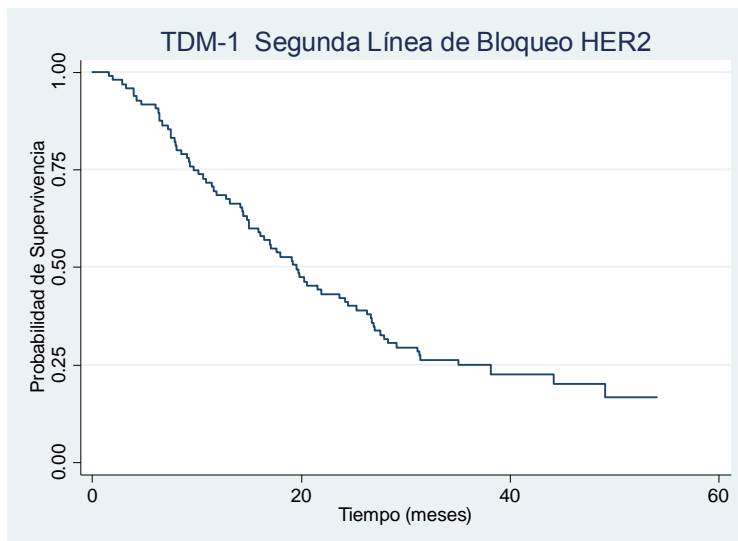
En la siguiente tabla y gráfico se representa la mediana de supervivencia.

Tabla 10. Supervivencia con TDM1 en segunda línea terapia anti HER2

	N pacientes *	Mediana supervivencia meses	IC 95%
TDM1	95	19,6	15,0-24,9

*Coincide número de tratamientos con pacientes

Gráfico 7. Supervivencia TDM1



F) Descripción de la población hormono sensible en tratamiento con Fulvestrant

Las pacientes que recibieron tratamiento hormonal con Fulvestrant fueron 634, con mediana de seguimiento de 96,4 meses. La media de edad para la población que recibió Fulvestrant globalmente fue de 64,3 años (rango 28-98 años).

Las características de esta población según protocolo de administración de dosis de Fulvestrant se describen en la tabla 11. Predominan los pacientes provenientes del sub sector privado de la salud, y con enfermedad metastásica no visceral (ósea / cutánea subcutánea). No se encontraron diferencias entre estas dos subpoblaciones en cuanto a las características de edad, enfermedad metastásica y compromiso visceral.

Tabla 11. Descripción de la población que recibe Fulvestrant para la enfermedad metastásica hormono sensible según protocolo de utilización de dosis (N= 611)

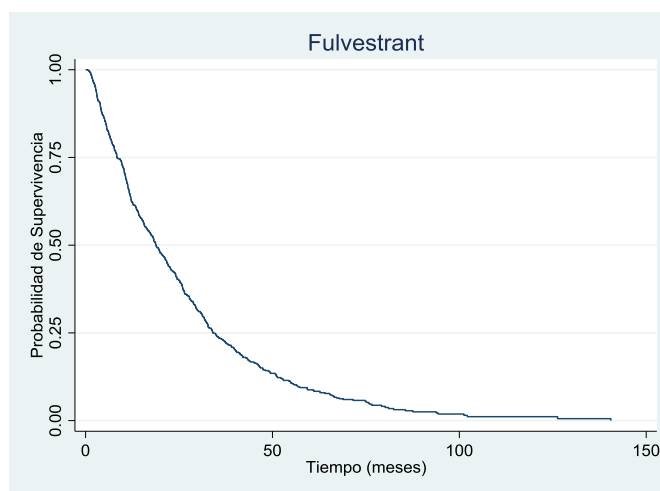
		Protocolo 250 mg (N 312)	Protocolo 500 mg (N 299)	Valor p
Edad (media)		64,7 años	63,8 años	0,380
		N (%)	N (%)	
Sexo femenino		308 (98,7)	295 (98,6)	0,952
Procedencia Montevideo		168 (53,8)	145 (48,9)	0,186
Cobertura publica		79 (25,3)	67 (22,4)	0,399
Estado menopáusico N global 561	Premenopáusica	18 (6,3)	25 (9,0)	0,454
	Indeterminado	4 (1,4)	3 (1,0)	
	Postmenopáusica	263 (92,3)	248 (89,8)	
Status receptores hormonales (N 555)	E+/P+	226 (80,1)	230 (84,3)	0,332
	E+/P-	51 (18,1)	37 (13,6)	
	E-/P+	5 (1,8)	6(2,2)	
Enfermedad				
Loco-regionalmente avanzada		1 (0,3)	5 (1,7)	0,09
Metastásica		311 (99,7)	294 (98,3)	
Metástasis - viscerales		136 (43,7)	151 (51,3)	0,06
Oseas/cutáneas subcutáneas		175 (56,3)	143 (48,6)	

En la tabla 12 se describen las medianas de supervivencia global y según protocolo de administración de Fulvestrant.

Tabla 12. Supervivencia global Fulvestrant y según dosis utilizada

	N pacientes *	Mediana supervivencia	IC 95%
Fulvestrant global	634	18,9	16,7-21,3
Fulvestrant protocolo 250	333	19,9	18,1-24,1
Fulvestrant protocolo 500	301	17,2	14,4-20,9

*coincide N pacientes con numero de tratamientos

Gráfico 8. Supervivencia Fulvestrant

El análisis bivariado no mostró diferencias significativas en supervivencia considerando ambos protocolos de administración de dosis de Fulvestrant.

Por otra parte, se realizó un análisis ajustado considerando variables como la edad, status de receptor hormonal (ambos receptores estrógeno y progesterona positivos o uno de ellos), metástasis viscerales versus óseas/cutáneas/subcutáneas, así como la dosis de Fulvestrant según protocolo utilizado (250 mg o 500 mg). Considerando estas variables se realizó un análisis multivariado que se muestra en la tabla siguiente (Tabla 13).

Como se observa, sólo la presencia de metástasis viscerales se presentó como una variable de riesgo para supervivencia. El protocolo de administración de Fulvestrant considerando dosis de 500 mg, no se presentó como una variable ni protectora ni de riesgo.

Gráfico 9. Supervivencia Fulvestrant según dosis

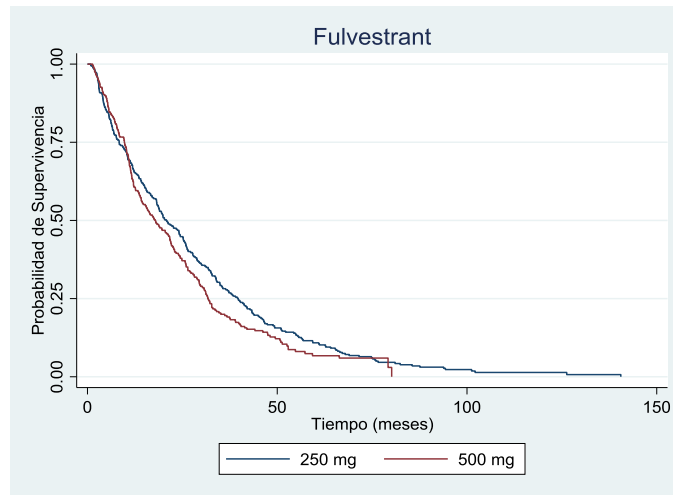


Tabla 13. Análisis multivariado supervivencia Fulvestrant (Cox)

	HR	Valor P	IC (95%)
Dosis (referencia 250 mg)			
Dosis 500 mg	1,12	0,210	0,935 - 1,353
Edad (variable continua)			
Edad (años)	1,00	0,696	0,993 - 1,009
Metástasis (referencias óseas/cutáneas subcutáneas)			
Metástasis viscerales	1,31	0,004	1,093 - 1,575
Status de receptores hormonales (referencia E+/P+)			
Receptores E+/P-	0,86	0,251	0,675 - 1,107
E-/P+	0,63	0,201	0,312 - 1,277

DISCUSIÓN

El FNR cuenta con un registro muy importante de pacientes tratados para el cáncer de mama avanzado, tanto con terapias de bloqueo HER2 como hormonoterapia, dado por más de 1900 pacientes.

La población con terapia antiHER2 en comparación con los EC pivotaes presentó características similares en cuanto a los factores pronósticos clásicos como status hormonal y sitios de metástasis, pero tenemos una población más añosa con un rango etario más amplio.

La supervivencia global según estrato de edad, fue significativamente mayor para el grupo de menores de 70 años. El grupo de pacientes más añosos (mayores de 70 años) están subrepresentados en los ensayos clínicos, y en la vida real es probable que exista para este grupo una limitación en la prescripción de tratamientos óptimos por las comorbilidades asociadas y mayor temor a presentar toxicidades en esta población (18).

Para Trastuzumab la mediana de supervivencia global fue de 26,9 meses y es muy similar al EC de Slamon *et al.* con una mediana de supervivencia de 25,1 meses (1). Sin embargo, la población analizada se caracterizó por un rango etario mayor en comparación con dicho estudio. El trabajo publicado por Marty *et al.* muestra mejores resultados de sobrevida de Trastuzumab asociado a docetaxel (mediana 31,2 meses), sin embargo, en este ensayo clínico existieron estrictos criterios de exclusión como el compromiso metastásico cerebral entre otros que, para esta población no seleccionada, están claramente incluidos (5).

Por otra parte, si comparamos con registros de la vida real, la misma es muy difícil, puesto que en estos registros se incluyen tratamientos con Trastuzumab independientemente de las líneas previas que haya recibido el paciente, así como posteriores.

El registro alemán publicó en el año 2014 datos de supervivencia con Trastuzumab con una mediana de 34,4 meses (IC 95%: 33,2 – 36,1 meses), superior a nuestros resultados en primera línea de terapia HER2 (8). De todas formas, si analizamos la supervivencia de Trastuzumab por periodos, vemos que los resultados del periodo que comprende años 2014-2016, fue de 29.2 meses (IC95%: 24,1- 35,6) y este resultado queda comprendido

dentro del IC 95% del registro alemán y muy próximo al EC de Marty *et al.* El periodo 3 presenta un muy bajo número de pacientes tratados y por tanto sus resultados no son comparables con publicaciones internacionales.

En cuanto a los resultados de Trastuzumab -Pertuzumab en primera línea de terapia antiHER 2 para enfermedad metastásica, consideramos son buenos en el contexto de un estudio de la vida real. Si bien la mediana de supervivencia de 37,9 meses es inferior a la del EC Cleopatra, destacamos nuevamente que esta población es no seleccionada, y por ejemplo el porcentaje de mayores de 65 años es superior a la de este ensayo clínico (22% versus 15%).

Por otra parte, los resultados de Lapatinib y TDM 1 en segunda línea de bloqueo HER 2 no son estrictamente comparables a los de los ensayos clínicos, dado la línea de terapia antiHER 2 recibida previamente por la cohorte analizada, no se limita a Trastuzumab + taxano como el EC EMILIA (12), sino que la misma puede haber sido con Trastuzumab/Pertuzumab o Lapatinib o TDM1 luego de progresión rápida posterior o intra-adyuvancia. De todas formas, con fines descriptivos cabe destacar que el trabajo pivotal con Lapatinib posterior a la progresión de Trastuzumab (10) presentó una mediana de supervivencia de 15,6 meses y muy similar al resultado de la presente evaluación (17 meses). Sin embargo, el EC EMILIA presentó para la rama con lapatinib/capecitabine una mediana de 25,1 meses y para la rama con TDM1 de 30 meses.

Con respecto a los resultados con tratamiento hormonal con Fulvestrant, las características de esta población se diferencian en una media de edad mayor a la cohorte HER+, mayor proporción de enfermedad metastásica ósea y cutánea /subcutánea y menor proporción de enfermedad metastásica visceral. Las dos poblaciones según dosis recibida (500 mg / 250 mg) fueron similares en cuanto a las variables analizadas. Las dosis utilizadas de Fulvestrant acorde a los dos protocolos, no mostraron diferencias significativas para supervivencia, tanto para el análisis bivariado como multivariado. No se demostró en nuestros resultados un beneficio en sobrevida dependiente de la dosis como lo evidenciado en el ensayo clínico CONFIRM (500mg mediana de supervivencia 25,1 meses; 250mg mediana de supervivencia 22,8 meses) (15). Posterior a este ensayo clínico, surgen otras publicaciones como la de Zhang *et al.* que compara la sobrevida libre de progresión entre

ambas dosis de Fulvestrant. Si bien para este ensayo los resultados en SLP son a favor de la dosis de 500 mg como valor puntual, con una SLP de 8 meses versus de 4 meses para la dosis de 250 mg, esta diferencia no fue significativa ((HR = 0,75; IC95% 0,54–1,03; p = 0,078). Por otra parte, no se comparó resultados en sobrevida global para ambas dosis (19).

En un metaanálisis publicado en 2018, sobre la eficacia y seguridad de Fulvestrant versus inhibidores de aromatasa, los resultados en SLP fueron mayores para la dosis de Fulvestrant 500 mg en comparación con tres drogas inhibidores de aromatasa, pero no con la dosis de 250 mg. Por otra parte, no hubo diferencias en sobrevida global entre Fulvestrant (cualquier dosis) y los inhibidores de aromatasa y no se compararon los dos protocolos de administración de dosis de Fulvestrant entre sí mismos (20). No hay hasta el momento publicaciones de registros de la vida real que comparen resultados de sobrevida global para ambas dosis de Fulvestrant.

La comparación entre ensayos clínicos y estudios de la vida real (observacionales) siempre estará sujeta a consideraciones respecto de las diferencias en los criterios de inclusión de las poblaciones de ambos grupos y los recursos instrumentados para el seguimiento de los pacientes. Además, también la evaluación de los resultados de los estudios de la vida real debe manejar las diferencias en la historia terapéutica, así como el acceso a las nuevas incorporaciones de cada región / país acorde a su sistema de salud. El éxito de la estrategia del FNR en el tratamiento del cáncer de mama avanzado incorpora los logros y particularidades de la población asistida, se asume además que en los resultados también influyen otros factores, entre ellos, el grado de adherencia de los pacientes, la participación de los profesionales de la salud, así como el soporte que brinda el sistema de salud en su conjunto para el paciente oncológico.

En tal sentido, resulta muy satisfactoria la experiencia de tratamiento con los fármacos Trastuzumab, Lapatinib y Fulvestrant en tanto que los resultados son semejantes o próximos a los trabajos con los que se han comparado. Por otra parte, en el caso de Trastuzumab -Pertuzumab y TDM-1 consideramos que hace falta un mayor tiempo de seguimiento para una valoración completa, aunque los resultados observados ya pueden considerarse aceptables.

Bibliografía

1. DJ Slamon, GM Clark, SG Wong, et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene Science 235: 177– 182,1987
2. BA Gusterson, RD Gelber, A Goldhirsch , et al: Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer: International (Ludwig) Breast Cancer Study Group J Clin Oncol 10: 1049– 1056,1992
3. <https://www.comisioncancer.org.uy/categoria/Registro-Nacional-de-Cancer-14>
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 344:783-792, 2001
5. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. J Clin Oncol 23:4265-4274, 2005
6. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al: Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. J Clin Oncol 29:149-156, 2011
7. M. Rossi et al. Trastuzumab for HER2⁺ metastatic breast cancer in clinical practice: Cardiotoxicity and overall survival/ European Journal of Cancer 52 (2016) 41-49
8. Jackisch et al.: Trastuzumab in advanced breast cancer – a decade of experience in Germany. BMC Cancer 2014 14:924.
9. Daniels et al. Survival outcomes for Australian women receiving trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer following (neo)adjuvant trastuzumab: a national population-based observational study (2006–2014). British Journal of Cancer (2018) 118, 441–447 | doi: 10.1038/bjc.2017.405
10. Cameron D, Casey EM, Press M, et al: A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that

- has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* (2008) 112:533–543 DOI 10.1007/s10549-007-9885-0
11. Swain M et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Cleopatra Study Group. *N Engl J Med* 372;8 , 2015
 12. Verma S et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. EMILIA Study Group. *N Engl J Med* 367;19, 2012
 13. Krop I et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet.com/oncology* Published online May 16, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3)
 14. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3396–3403
 15. Di Leo A, et al. 2010. “Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 Mg with Fulvestrant 500 Mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.” *Journal of Clinical Oncology* 28 (30): 4594–4600. doi:10.1200/JCO.2010.28.8415.
 16. Di Leo A, et al. 2014. “Final Overall Survival: Fulvestrant 500 Mg vs 250 Mg in the Randomized CONFIRM Trial.” *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 106 (1): djt337-djt337. doi:10.1093/jnci/djt337
 17. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_ca_nmama.pdf118
 18. Annonay M, et al. Treatment and outcomes of older versus younger women with HER2-positive metastatic breast cancer in the real-world national ESME database. *Breast.* 2021 Dec; 60:138-146. doi: 10.1016/j.breast.2021.09.011. Epub 2021
 19. Zhang Q, Shao Z, Shen K, Li L, Feng J, Tong Z, Gu K, Wang X, Xu B, Sun G, Chen H, Rukazenzov Y, Jiang Z. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with

estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China. *Oncotarget*. 2016 Aug 30;7(35):57301-57309. doi: 10.18632/oncotarget.10254. PMID: 27359058; PMCID: PMC5302990.

20. Wang J, Xu B, Wang W, Zhai X, Chen X. Efficacy and safety of fulvestrant in postmenopausal patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Oct;171(3):535-544. doi: 10.1007/s10549-018-4867-y. Epub 2018 Jul 4. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):487. PMID: 29974356.