



CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO EN MUJERES URUGUAYAS, EN EL PERÍODO 2006-2016

Ciclo de metodología científica II - 2017

Grupo 16

Integrantes:

Fiamma Dellacasa

Camila Mezquita

Jonathan Núñez

Emiliano Rivero

Agustín Rosich

Luciana Silveira

Orientadores:

Lucía Delgado, Natalia Camejo, Cecilia Castillo, Rafael Alonso, Guadalupe Herrera.

Departamentos: Fondo Nacional de Recursos - Departamento de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas.

Índice

RESUMEN.....	3
PALABRAS CLAVE:	4
INTRODUCCION	5
OBJETIVOS	7
Objetivo general:	7
Objetivos específicos:	7
MATERIALES Y METODOS	7
Aspectos Éticos	8
Análisis estadístico:	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN:	13
CONCLUSIONES:	16
AGRADECIMIENTOS:	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXOS.....	21

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama es el cáncer más frecuente en el sexo femenino a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer en países desarrollados. En Uruguay es la primera causa de muerte por cáncer, con exclusión del cáncer de piel no melanoma. (1, 2). El oncogén HER2/neu es un importante factor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento. (3) La sobreexpresión de la proteína HER2/neu es el resultado de anomalías en la amplificación del gen HER2/neu en el 90% a 95% de los casos. Los cánceres de mama con sobreexpresión de HER2/neu suelen caracterizarse por su agresividad, siendo más común en mujeres jóvenes, y con características histológicas particulares confiriéndole un peor pronóstico dado por una menor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad con alto riesgo de recaídas. (3, 5, 6, 7, 8).

Metodología: se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron a las mujeres con cáncer de mama HER-2 positivo al debut, diagnosticadas entre 2006 y el 2016 que recibieron Trastuzumab a través del Fondo Nacional de Recursos

Resultados: el análisis incluyó 1944 pacientes de sexo femenino diagnosticadas de CM invasor que recibieron trastuzumab a través del FNR entre el 1/01/2006 y el 31/12/2016. La edad media al momento del diagnóstico fue 52,8 años y el pico de incidencia se presentó entre los 45 y 60 años.

La mayoría de las pacientes eran postmenopáusicas al diagnóstico (1085 pacientes, 55,8 %) y 705 pacientes (36,3 %) fueron premenopáusicas. La distribución por estadio fue la siguiente: EI 294 pacientes (15,1 %), EII 818 pacientes (42,1 %), E III 443 pacientes (22,8 %) y EIV 319 pacientes (16,4 %) y la media de edad fue similar para todos los estadios.

Con una mediana de seguimiento de 44 meses la media de supervivencia global (SVG) años para el total de las pacientes fue del 78 % a 5 años. La SVG a 5 años fue de 92% para el E I, de 87% para el E II y de 72 % para el EIII. Si analizamos la SVG de lo CM operables (EI al EIIIA) fue de 87% a 5 años, mientras que para los estadios Iocorregionalmente avanzados fue de 65% a 5 años. La supervivencia mediana para las pacientes con CM E IV donde se fue posible hacer el análisis de SV fue de 33 meses.

Conclusiones: La mayoría de las pacientes fueron posmenopáusicas, con una media de edad de 52,8 años, siendo esta algo superior a la reportada para CM triple negativo e inferior a la reportada en los CM luminales HER 2 negativos. En relación al perfil biológico, la mayoría fueron RRHH +. Con una mediana de seguimiento de 44 meses la SVG para el total de las pacientes fue del 78 % a 5 años. La SVG para las pacientes con CM operable fue de 87 % a 5 años, cifra similar a la reportada en los estudios de adyuvancia con trastuzumab.

Por último, la sobrevida mediana para las pacientes con E IV fue de 33 meses algo superior a la reportada en la literatura para las pacientes E IV tratadas con trastuzumab y algo inferior al de las pacientes tratadas con doble bloqueo con Pertuzumab y Trastuzumab, que actualmente es el tratamiento estándar en primera línea.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer de mama, Trastuzumab, cáncer, mama, Her2/neu, adyuvancia, neoadyuvancia.

INTRODUCCION

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en el sexo femenino a nivel mundial y la primera causa de muerte por cáncer, en países desarrollados. En nuestro país es la primera causa de muerte por cáncer con exclusión del cáncer de piel no melanoma. Según datos de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC) entre los años 2006 al 2010 se registraron anualmente 1.841 nuevos casos y aproximadamente 663 mujeres mueren por año. Esto representa una tasa estandarizada (a la población mundial estándar) de incidencia de unos 74 casos por 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad (también estandarizada por edad) de unos 22 casos por 100.000 mujeres. Estos datos posicionan a Uruguay como uno de los países de mayor incidencia y mortalidad por CM en el mundo y el primero en Latinoamérica, confiriéndole un perfil oncológico similar al de los países económicamente desarrollados de Occidente (1,2).

Si bien tradicionalmente el estadio tumoral avanzado, el compromiso ganglionar y el grado histológico alto se consideran factores pronósticos y se asocian con una menor supervivencia (3,4) la identificación de marcadores biológicos predictivos de respuesta al tratamiento y pronósticos ha permitido reconocer subtipos con diferentes características clínico-patológicas y evolutivas.

En los últimos años se han producido avances significativos en el diagnóstico y tratamiento del CM destacando el descubrimiento del oncogén HER2/neu importante factor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento.

El mismo se encuentra localizado en el cromosoma 17, en la posición 17q21, que codifica una glicoproteína transmembrana con actividad intrínseca tirosina quinasa, llamada HER2/neu que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o ErbB). Esta familia de proteínas consiste en cuatro grupos de receptores relacionados: ErbB (HER-1), ErbB-2 (HER2/neu) ErbB-3 (HER-3) y ErbB-4 (HER-4), cada uno con afinidad por ligandos de activación específicos. Estos receptores están involucrados en la división, proliferación celular y en la transducción de señales (5).

El gen HER2/neu está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales, incluyendo el tejido mamario sano, regulando el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. La sobreexpresión de la proteína HER2/neu es el resultado de anomalías en la amplificación del gen HER2/neu en el 90% a 95% de los casos. Es de destacar que dicha amplificación o sobre-expresión de la proteína HER2 ocurre, según datos a nivel internacional, en aproximadamente el 20 a 25% de los CM (6-16) siendo la prevalencia en nuestro país del 10%, algo inferior a lo reportado en la literatura (17).

Los CM con sobreexpresión de HER2/neu suelen caracterizarse por su agresividad, siendo más común en mujeres jóvenes, independientemente del compromiso axilar según estudios reportados en la literatura actual y con características histológicas particulares, como son: alto grado de malignidad, tumores pobremente diferenciados, alta tasa de proliferación y ausencia de receptores hormonales (RRHH) confiriéndole un peor pronóstico dado por una menor SVG y SVLE con alto riesgo de recaída incluso en estadios tempranos con respecto a los tumores que no sobreexpresan el HER2 (18 -21). Estas características también fueron evidenciadas a nivel nacional (22)

El CM HER2 positivo ha sido y es centro de la investigación para el tratamiento de esta enfermedad ya que determina sensibilidad a terapias dirigidas contra diferentes dominios funcionales de esta proteína, disponiendo actualmente de cuatro agentes anti-HER2: trastuzumab, lapatinib, pertuzumab y trastuzumab emtansina, que han impactado en el pronóstico.

Gracias a este beneficio en sobrevida asociado a los tratamientos el pronóstico de las pacientes con CM HER 2 positivo es en la actualidad similar al de las pacientes con CM luminales HER 2 negativo, al menos así demostrado para la enfermedad metastásica (23)

El Trastuzumab, anticupero monoclonal humanizado, cuyo blanco es el dominio extracelular de la proteína codificada por el gen HER2/neu demostró en primer lugar su utilidad en el CM metastásico asociado a paclitaxel en la primera línea de tratamiento, con impacto en la sobrevida global de las pacientes (24) y posteriormente fueron conducidos varios estudios clínicos randomizados que demostraron su eficacia en el tratamiento adyuvante, mejorando la SVLE y SVG de las pacientes (25-27).

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) en nuestro país, brinda cobertura financiera para estas indicaciones desde hace más de una década, dado que se trata de una medicación de alto costo.

Posteriormente se demostró el impacto de las otras terapias anti HER2 en el CM metastásico como lapatinib (28), pertuzumab (29) y Trastuzumab emtansina (30) para las cuales existe actualmente también cobertura financiera en nuestro país.

Por lo tanto, es de suma importancia la búsqueda de la amplificación de este gen o de la expresión de la proteína como factor predictivo de respuesta al tratamiento y pronóstico de las pacientes con CM, nos pareció de especial interés realizar un estudio de las características y evolución de este tipo de pacientes en nuestra población.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Contribuir a conocer las características del CM HER2 positivo en mujeres uruguayas que recibieron Trastuzumab a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR) en el periodo 2006 – 2016.

Objetivos específicos:

Conocer la frecuencia del CM HER 2 positivo tratado con Trastuzumab en nuestro país.

Estudiar las características clínico-patológicas y biológicas al diagnóstico: edad, estatus menopáusico, estadio, subtipo biológico determinado de acuerdo a la expresión tumoral del estado de los receptores hormonales (RE,RP).

Estimar la SVG para todas las pacientes, la SVG de acuerdo a los estadios y según la intención de tratamiento del oncólogo tratante: adyuvancia en CM precoz, neoadyuvancia en CM resecable e irresecable y CM avanzado.

Para los estadios I, II y III se analizará la SVG por subtipo biológico (RRHH – vs RRHH +).

MATERIALES Y METODOS

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todas las mujeres con CM HER-2 positivo, diagnosticadas entre 1/01/2006 y el 31/12/2016 que recibieron Trastuzumab adyuvante, neoadyuvante o paliativo con a través del FNR. Basados en la evidencia científica actual la cobertura incluye las pacientes con diagnóstico de CM HER2 positivo operable con axila positiva o con axila negativa con tumor primario cuyo componente invasor sea de 1 cm o mayor y tumores loco-regionalmente avanzados o diseminados a distancia, ya que son el grupo de pacientes donde el Trastuzumab a tenido un impacto significativo en el pronóstico.

Se recogieron los datos obtenidos en los formularios del FNR de las pacientes diagnosticadas de CM HER positivo determinado por IHQ, FISH, CISH en el periodo 1/01/2006 y el 31/12/2016 que recibieron Trastuzumab a través del FNR. Los formularios fueron completados por los médicos tratantes al momento de realizar la solicitud de la medicación al FNR.

De los formularios se recabaron los siguientes datos: edad al diagnóstico, estatus menopáusico, tamaño tumoral, estatus ganglionar axilar, estadio (según la clasificación TNM AJCC 7ma edición 2010), estatus de RE y RP determinado mediante IHQ, intención de tratamiento

sistémico (adyuvancia, neoadyuvancia o paliativo) y fecha de muerte para el cálculo de SVG. Para el análisis y reporte de estos datos se mantuvo el anonimato de las pacientes.

Se definieron dos subtipos en base a la expresión tumoral positiva o negativa por IHQ del RE y RP:

- 1) HER2+ RRHH+ : RE + y/o RP +
- 2) HER2+ RRHH- : RE - y RP -

Para analizar la SV según la intención de tratamiento se agruparon las diferentes las opciones existentes en el formulario de solicitud: adyuvancia, neoadyuvancia (incluyendo tumores resecables y locorregionalmente avanzados) y CM avanzado.

Aspectos Éticos

El presente estudio se realizó de acuerdo a las Normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas: “Normas del MERCOSUR sobre regulación de los estudios clínicos” y la “Declaración de Helsinki” de la Asociación Médica Mundial (atendiendo a su última enmienda en octubre del 2013). Se mantuvo el anonimato de las pacientes en el análisis estadístico, contándose con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina.

Análisis estadístico:

Para la población total, para cada estadio, subtipo biológico y según intención de tratamiento se calculó sobrevida global (SVG).

Para el análisis de SVG se realizó el cálculo desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento para los tumores no metastásicos estadios I, II y III. Para los casos que se presentaron con metástasis se analizaron aquellos en los que se obtuvo la fecha de diagnóstico de la enfermedad diseminada y se calculó el tiempo de sobrevida desde esta fecha hasta la fecha de fallecimiento.

Para el análisis estadístico se utilizó el método de Kaplan Meyer y la diferencia de sobrevida entre los subtipos se evaluó mediante el test de Log Rank, se usó un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$. El paquete estadístico usado fue SPSS 22.

RESULTADOS

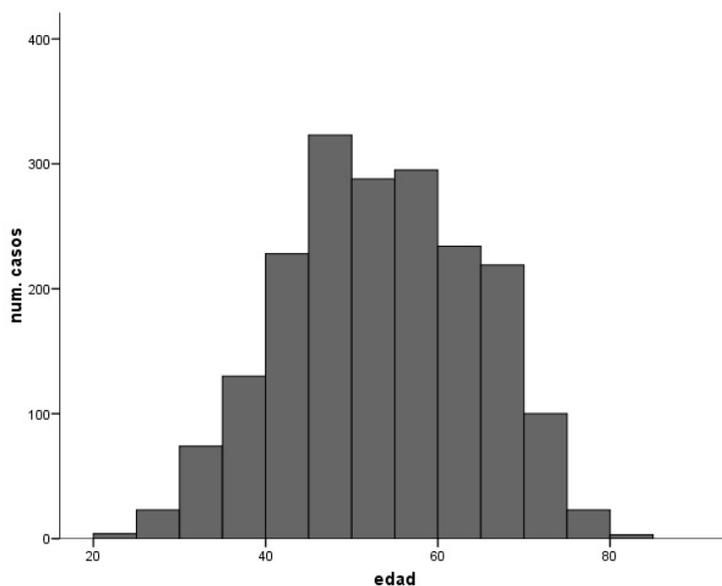
El análisis incluyó 1944 pacientes de sexo femenino diagnosticadas de CM invasor que recibieron Trastuzumab a través del FNR entre el 1/01/2006 y el 31/12/2016.

La edad media al momento del diagnóstico fue 52,8 años y el pico de incidencia se presentó entre los 45 y 60 años (figura 1). La agrupación según rango etario se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: **Pacientes agrupadas según rango etario.**

Edad de diagnóstico	N	%
≤35	120	6,2
>35 y ≤45	404	20,8
>45 y ≤55	614	31,6
>55 y ≤65	514	26,4
>65	292	15,0
Total	1944	100,0

Figura 1: **incidencia según la edad al diagnóstico.**



La mayoría de las pacientes eran postmenopáusicas al diagnóstico (1085 pacientes, 55,8 %) y 705 pacientes (36,3 %) fueron premenopáusicas (tabla 2).

Tabla 2: **Pacientes agrupadas según estatus menopáusico**

Estatus menopáusico	N	%
Post-menopáusica	1085	55,8
Pre-menopáusica	705	36,3
Sin dato	154	7,9
Total	1944	100,0

La distribución por estadio fue la siguiente: EI 294 pacientes (15,1 %), EII 818 pacientes (42,1 %), E III 443 pacientes (22,8 %) y EIV 319 pacientes (16,4 %) (tabla 3) y la media de edad fue similar para todos los estadios (tabla 4).

Tabla 3: Pacientes agrupadas según estadio

Estadio	N	%
I	294	15.1
II	818	42.1
III	443	22.8
IV	319	16.4
Subtotal	1874	
Sin dato	70	3.6
Total	1944	100.0

Tabla 4: Edad media según estadio

Estadio	Media	Desv. tip.	N=1874
EI	54.01	10.177	294
EII	52.29	11.259	818
EIII	52.08	10.918	443
EIV	54.60	11.530	319

La mayoría de las pacientes (1053 pacientes, 64,9 %) debutaron con axila positiva: 565 pacientes (29,1%) tuvieron entre 1 y 3 ganglios comprometidos, 310 pacientes (15,9%) tuvieron entre 4 y 9 ganglios comprometidos, 178 pacientes (9,2%) tuvieron más de 9 ganglios comprometidos, mientras que 682 pacientes (35,1 %) fueron axila negativa.

En relación al perfil biológico la mayoría de las pacientes 1240 (61,5 %) fueron HER2 +RRHH +, 628 pacientes (32,3 %) fueron HER2 + RRHH –, no contando con el dato de alguno de los receptores para las restantes (6,2%)

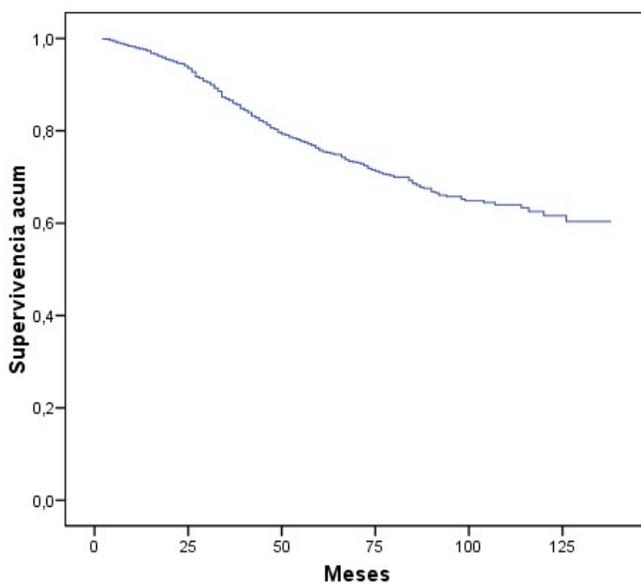
La distribución según estatus de RRHH por estadio fue la siguiente: para las pacientes con CM EI fueron 26,9 % RRHH negativos y 71,4 % RRHH positivos, para el E II fueron 33 y 65 %, para el EIII 37,5 % y 60 % y finalmente para el EIV fueron 28,2 % y 58,9 % respectivamente.

El tratamiento con Trastuzumab fue realizado según lo seleccionado por el médico oncólogo tratante en el formulario con la siguiente intención

- Adyuvancia (CM precoz): 1209 pacientes (62%)
- Neoadyuvancia (CM resecable e irresecable): 263 pacientes (13,5%)
- CM avanzado: 223 pacientes (11.5%)
- Sin dato: 249 pacientes (13%)

Con una mediana de seguimiento de 44 meses la media de sobrevida global (SVG) años para el total de las pacientes fue del 78 % a 5 años (figura 2).

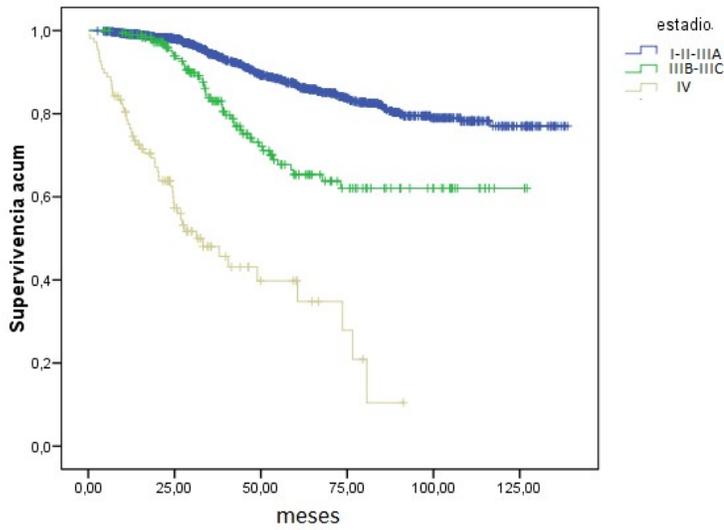
Figura 2: **Sobrevida global para el total de las pacientes.**



La SVG a 5 años fue de 92% para el E I, de 87% para el E II y de 72 % para el EIII.

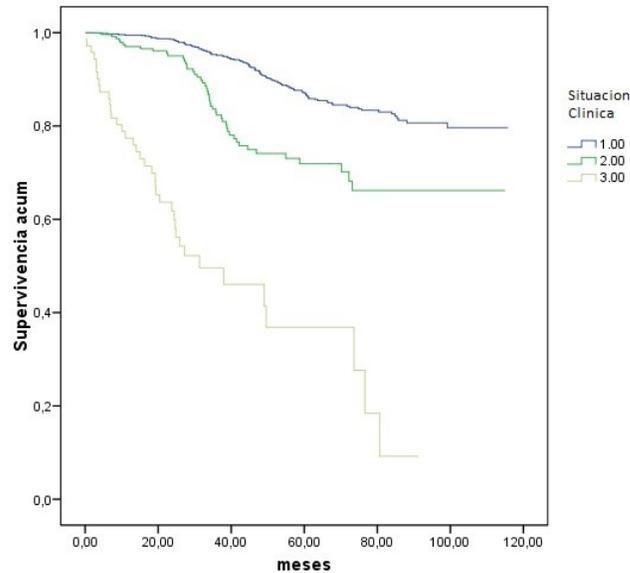
Si analizamos la SVG de lo CM operables (EI al EIIIA) fue de 87% a 5 años, mientras que para los estadios Iocorreionalmente avanzados fue de 65% a 5 años (figura 3). La sobrevida mediana para las pacientes con CM E IV donde se fue posible hacer el análisis de SV fue de 33 meses (figura 3).

Figura 3: **Sobrevida global según estadio.**



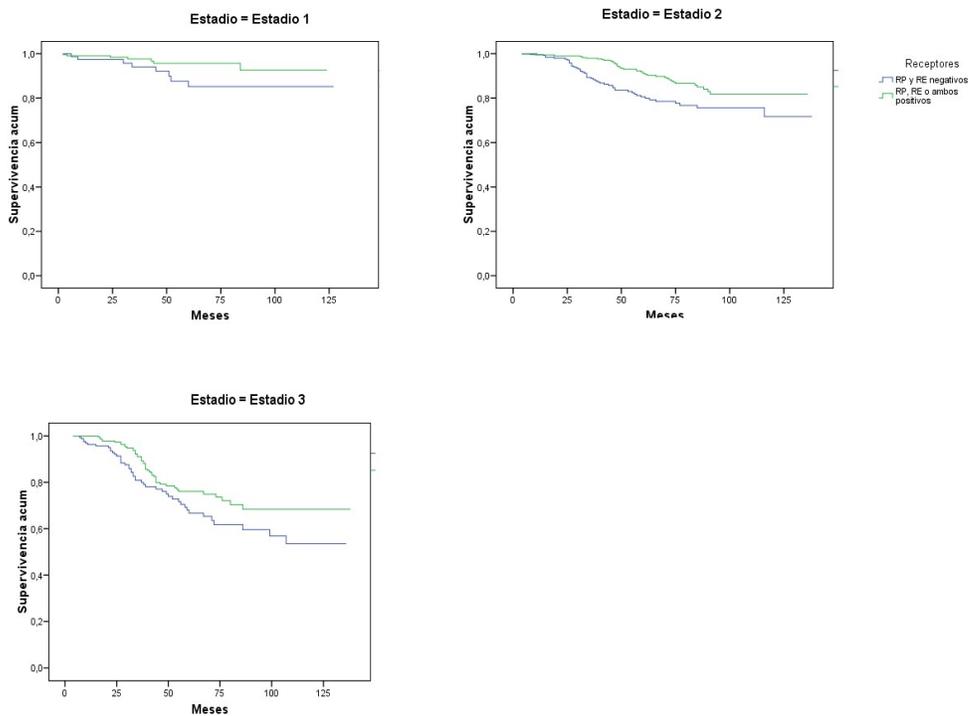
Cuando se analizan la SV según intención de tratamiento fue para las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante fue de 87 % a 5 años, para las pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante fue de 72 % y para las pacientes con CM avanzado la SV mediana fue de 31,3 meses (figura 4).

Figura 4: **Sobrevida global según intención de tratamiento: azul adyuvancia (CM precoz), verde: neoadyuvancia (CM reseable o locorregionalmente avanzando) y amarillo: CM avanzado**



Se calculó la SVG según subtipo biológico (HER2 + RRHH – vs RRHH +) para estadios I al III (figura 5), la comparación de las curvas de SVG mostró diferencias estadísticamente significativas únicamente para las pacientes con CM E II y III (tabla 5).

Figura 5: **Sobrevida según subtipo biológico para estadios I, II, III.**



DISCUSIÓN:

Este estudio observacional se trata del primero en nuestro país, en analizar la supervivencia de pacientes con CM HER2 positivo con un importante número de pacientes y en evaluar los resultados con un largo seguimiento, resultando de gran importancia porque nos permite conocer y analizar el pronóstico de las pacientes uruguayas, que puede ser diferente al reportado en estudios clínicos ya que se trata de pacientes “de la vida real”, que pueden no estar siempre representadas en estos estudios.

Nuestro estudio incluyó 1944 mujeres portadoras de CM HER 2 positivo cuya edad media al momento del diagnóstico fue 52,8 años con un pico de incidencia, que se presentó entre los 45 y 60 años. Esto contrasta con el pico de incidencia de otros subtipos biológicos de CM, como los tumores luminales HER2 negativos donde el pico de incidencia se observa en la posmenopausia y con los tumores triple negativos cuyo pico de incidencia es en las mujeres jóvenes, en la

premenopausia (31-33). Además, mientras si se analizan todos los subtipos biológicos del CM, se reportan más de 3/4 de los casos que ocurren en la posmenopausia, vemos como en nuestra serie hay un mayor porcentaje de mujeres diagnosticadas en la premenopausia (36,3%).

Con respecto al estadio al diagnóstico, la mayoría de las pacientes debutaron con CM en estadios tempranos, EI y EII (57%), siendo la mayoría de los casos correspondientes al estadio II (42,1%). Por otra parte, los estadios IV correspondieron al 16.4%. Si bien no están incluidas en esta serie todas las pacientes con CM HER2 positivos ya que no se incluyen tumores menores a 1 cm (T1a y T1b) con axila negativa, impresiona que la forma de presentación difiere con respecto a la presentación habitual del CM en Uruguay cuando se tiene en cuenta todos los subtipos biológicos, lo que podría estar asociado a la mayor agresividad que le confiere la sobreexpresión del HER2 a este subtipo tumoral. Así en nuestro país, Barrios E y colaboradores (34), han reportado que los CM estadio I son las más frecuentes correspondiendo casi a la mitad de los casos al diagnóstico (47,5%) y que los CM estadio IV representaban el 9% del total de los casos (34). Nuestros datos también difieren con la forma de presentación del CM reportada en Norteamérica (35,36).

La media de edad es similar en los diferentes estadios, lo que podría indicar que no hay una correlación entre la extensión de la enfermedad al diagnóstico y la edad de la paciente, es decir que las pacientes más jóvenes con CM HER2 positivo no debutan con tumores más avanzados que las pacientes de mayor edad.

En relación al perfil biológico, la mayoría de los tumores (61%) fueron RRHH + y también en todos los estadios. Observamos sin embargo que en quienes debutaron en estadio más avanzados (estadios III) el porcentaje con RRHH negativos a nivel tumoral fue superior al observado en pacientes que debutaron en estadios precoces (I y II) lo cual esta de acuerdo con reportes previos (17 y 37)

Con una mediana de seguimiento de 44 meses la mediana de SVG para el total de las pacientes fue del 78 % a 5 años, lo cual es inferior al reportado a nivel nacional para el global de las pacientes de todos los subtipos biológicos, que es del 85 % a 5 años (34). Aún teniendo en cuenta que nuestra serie no corresponde al 100% de las pacientes con CM HER2 positivo (no están incluidos tumores menos a 1 cm y axila negativa) esta inferior SVG concuerda con el peor pronóstico de la enfermedad, como ha sido descrito (18-21). Previamente, en el 2012 nuestro grupo reportó una menor SVLE a 2 años para las pacientes HER2 positivas uruguayas estadio I a III, tratadas entre el 2006 y 2008, con respecto a los otros subtipos biológicos, aunque se destaca que el 50% de estas pacientes no habían recibido trastuzumab (22).

Con respecto a la SVG del CM precoz, en los diferentes estudios que evaluaron la eficacia del trastuzumab adyuvante (25-27) se evidencia una sobrevida similar a la hallada en nuestro estudio para CM operable. Mientras estos estudios reportan SVG de 90 a 91% a 5 años, la sobrevida de nuestras pacientes con enfermedad operable (estadios I a IIIA; 1366 pacientes), fue de 87% a 5 años. Dado que alguna de las pacientes con enfermedad operable puede haber sido tratada con trastuzumab neoadyuvante, a fin de asegurar la fiabilidad de los resultados analizamos la sobrevida de acuerdo a la intención de tratamiento, observándose el mismo impacto del tratamiento, es decir una SVG de 87% a 5 años para la intención de tratamiento adyuvante (1209 pacientes).

Pensamos que nuestra población es principalmente comparable a la incluida en el estudio clínico de adyuvancia de Piccart-Gebhart M. et al (25) debido a los siguientes factores: criterios de inclusión similares para pacientes con axila negativa aceptándose tumores mayores a 1 cm independientemente de los RRHH, la inclusión de pacientes que hubiesen recibido quimioterapia neoadyuvante, la utilización de diversos esquemas de quimioterapia con al menos 4 ciclos de tratamiento y la no exigencia de incorporar el Trastuzumab concurrente con la quimioterapia. Una de las diferencias es el porcentaje de pacientes incluídas con axila positiva, 57% en HERA versus 64% en nuestro estudio, y el porcentaje de pacientes con RRHH, 50% en HERA versus 32% en nuestro estudio que puede estar influyendo en los resultados, ya que son factores pronósticos. La SVG a 5 años reportada por el estudio HERA es 87%, es decir como la observada en nuestro estudio (25).

Como se demuestra en nuestro estudio la expresión de RRHH sigue siendo un factor pronóstico en el CM HER2 positivo (Figura 5).

Con respecto a la sobrevida mediana para las pacientes con E IV fue de 33 meses algo superior a la reportada para las pacientes E IV tratadas con Trastuzumab en el estudio pivotal de Slamon D. et al (24). Esta diferencia podría ser explicada porque seguramente gran parte de nuestras pacientes recibieron una segunda línea de tratamiento con otra terapia anti HER 2, lapatinib, el cual ha demostrado tener un impacto en la SVG también en segunda línea (28). Otras diferencias como localización de metástasis y otros factores pronósticos podrán ser consideradas en un futuro análisis. De todas formas, esta SVG es algo inferior al de las pacientes tratadas con doble bloqueo en base a pertuzumab y Trastuzumab, la cual es de 56 meses, siendo este actualmente el tratamiento estándar en primera línea (38).

En el análisis de estos resultados debemos de tener en cuenta que una de las principales limitantes del estudio se encuentran en que se trata de un estudio retrospectivo y basado en el análisis de los datos aportados por el médico tratante que solicita el tratamiento a través de un formulario diseñado con ese objetivo.

CONCLUSIONES:

Se trata del primer estudio retrospectivo con gran número de pacientes y seguimiento prolongado de mujeres uruguayas diagnosticadas de CM HER positivo tratadas con Trastuzumab que nos permite conocer nuestros resultados y el pronóstico de nuestras pacientes en la “vida real” y a su vez compararlos con los resultados internacionales.

La mayoría de las pacientes fueron posmenopáusicas, con una media de edad de 52,8 años, siendo esta algo superior a la reportada para CM triple negativo e inferior a la reportada en los CM luminales HER 2 negativos. La mayoría de las pacientes debutaron con CM en estadios tempranos, pero si bien no están incluidas las pacientes con estadio I y tumores menores a 1 cm (pT1a y 1b) impresiona que el porcentaje de estadios precoces es menor que el observado para todos los subtipos biológicos ya que casi el 50 % de estas pacientes debutan en estadios I.

En relación al perfil biológico, la mayoría fueron RRHH +. Con una mediana de seguimiento de 44 meses la SVG para el total de las pacientes fue del 78 % a 5 años, lo cual es algo inferior a la reportado a nivel nacional para todos los subtipos, lo que podría explicarse por la mayor agresividad de este subtipo biológico.

La SVG para las pacientes con CM operable fue de 87 % a 5 años, cifra similar al reportado en los estudios de adyuvancia con Trastuzumab.

Por último, la sobrevida mediana para las pacientes con E IV fue de 33 meses algo superior a la reportada en la literatura para las pacientes E IV tratadas con Trastuzumab y algo inferior al de las pacientes tratadas con doble bloqueo con Pertuzumab y Trastuzumab, que actualmente es el tratamiento estándar en primera línea. En un futuro pensamos será posible analizar los datos de SVLE y de SVLP en estas pacientes, analizar la SV mediana para las pacientes con CM EIV según topografía de las metástasis lo cual podría ser un aporte para mejorar el conocimiento del comportamiento del CM HER 2 positivo en nuestro país.

AGRADECIMIENTOS:

Por el apoyo y guía agradecemos a la Cátedra de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas, a la Prof. Dra. Lucía Delgado, Prof. Adj. Dra. Cecilia Castillo y en especial a la Dra. Natalia Camejo por su tiempo y compromiso con el proyecto.

Al Fondo Nacional de Recursos por habernos permitido acceder a su base de datos, dándonos la posibilidad de realizar la investigación y publicar los resultados.

Al departamento de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina, sobre todo al Ing. Rafael Alonso y Lic. Guadalupe Herrera.

Se agradece también a la Unidad Académica de Bioética por su orientación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz MJ. Impacto del cáncer de mama en Uruguay: período 2006-2010. *Tend med*. 2013; 21:133-135. [1] [SEP]
2. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Programa Vigilancia Epidemiológica. Registro Nacional de Cáncer. Informe Anual periodo 2006-2010. Disponible en http://www.comisioncancer.org.uy/uc_357_1.html (consulta 10/08/2014)
3. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in breast cancer: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 2014;21:100
4. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009; 7:4.
5. Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J* 1996; 15:254.
6. Morales L, Reigosa A, Caleiras E, Mora R, Marrero N, Payares E, et al. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. *Invest Clin* 2008; 49(1): 69.
7. Colón E, Reyes JS, González Keelan C, Climent-Peris C. Prevalence of steroid receptors and HER 2/neu in breast cancer biopsies of women living in Puerto Rico. *P R Health J* 2002; 21(4): 299. [1] [SEP]
8. Crabtree BE, Neme YY, Rivera S, Olivares G. Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama. *GAMO* 2005; 4(2): 29. [1] [SEP]
9. Brück P, Vilches Cisneros N, Ramos López E, Barboza Quintana O, Ancer Rodríguez J, Flores Gutiérrez JP. Expresión de Her2-neu en el adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria: correlación con parámetros histopatológicos y expresión de receptores estrogénicos en pacientes mexicanas. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74(10): 516. [1] [SEP]
10. Peredo R, Sastre G, Serrano J, Hunter Mellado R. Her- 2/neu oncogene expression in Puerto Rican females with breast cancer. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47(6): 1025. [1] [SEP]
11. Gouvêa AP, Milanezi F, Olson SJ, Leitao D, Schmitt FC, Gobbi H. Selecting antibodies to detect HER2 overexpression by immunohistochemistry in invasive mammary carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14(1): 103.
12. González-Muller. Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER-2 positivo. *An Fac Med Lima* 2005; 66(2): 89. [1] [SEP]
13. Córdova S, Salazar Rodríguez LW, Arias Stella Castillo JL, Arias Stella J. Identificación de la sobreexpresión del encogen c-erb B2 O HER-2/neu en cáncer de mama. *Acta Cancerol* 2003; 32(2): 43. [1] [SEP]

14. Álvarez Goyanes R, Escobar Pérez X, Camacho Rodríguez R, Franco Odio S, de Armas Fernández M, Ropero Toirac R, et al. Prevalencia de HER2 en el cáncer de mama en Cuba. *Cancerología* 2009; 4: 135. [L]
[SEP]
15. Fernandes RC, Bevilacqua JL, Soares IC, Siqueira SA, Pires L, Hegg R, et al. Coordinated expression of ER, PR and HER2 define different prognostic subtypes among poorly differentiated breast carcinomas. *Histopathology* 2009; 55(3): 346. [L]
[SEP]
16. 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
17. Delgado L, Fresco R, Santander G et al. Expresión tumoral de HER 2, Receptores de estrógeno y progesterona y su relación con características clínico patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Med Urug* 2010; 26 (3): 145.
18. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177–182. [L]
[SEP]
19. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säve-Söderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1049.
20. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, Ullrich A, McGuire WL . HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7(8):1120.
21. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivotto IA, Nielsen TO, Gelmon K . Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol*. 2008;26(35):5697. Epub 2008 Nov 10.
22. Castillo C, Camejo N, Delgado L et al. Análisis de sobrevida de sobrevida según perfil biológico de pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Med Uru* 2012;28(4):241-249
23. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92
24. 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* 2001; 344:783-792
25. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab

- after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389:1195.
26. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283
 27. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366- 3373.
 28. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743
 29. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
 30. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783- 1791
 31. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, et al. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2001;19: 18-27.
 32. Yasui Y, Potter JD. The shape of age-incidence curves of female breast cancer by hormone-receptor status. *Cancer Causes Control* 1999;10:431-7.
 33. Cadoo KA, Fornier MN, Morris PG. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013;57:312-21.
 34. Enrique Barrios, Mariela Garau. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2017;4(1):9-47
 35. Breast Cancer Facts and Figures 2015-2016. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final>
 36. Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2017 May 31]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
 37. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Enfermedades de la mama. 4 ed. Madrid: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Cap. 31, 48.
 38. Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo- controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26.

ANEXOS



Montevideo, 29 de mayo de 2017

Sres. Comité de Ética
Facultad de Medicina UDELAR
Presente

De mi mayor consideración:

En el marco del ciclo de Metodología Científica de la Facultad de Medicina, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) recibió solicitud de apoyo de estudiantes de pregrado a efectos de realizar el proyecto: " Cáncer de mama HER 2 positivo en mujeres uruguayas."

Este proyecto será desarrollado por el grupo de trabajo integrado por los estudiantes Jonathan Nuñez, Agustín Rosich, Fiamma Dellacasa, Emiliano Rivero, Luciana Silveira y Camila Mezquita. Tiene como objetivo evaluar las características y la evolución de pacientes uruguayas con cáncer de mama HER 2 positivo al debut, así como analizar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

Siendo la investigación de interés para el FNR, y en el marco de sus postestades de acuerdo a la Ley 16.343 y su Decreto Reglamentario, cúpleme informarles que esta Institución está dispuesta a colaborar en dicho proyecto, aportando la información requerida, manteniendo la confidencialidad de la misma de acuerdo a lo establecido en la ley la Ley 18.331, sobre protección de datos personales, así como contribuyendo al análisis de los resultados.

Sin otro particular, hago propicia la oportunidad para reiterar a Uds. las expresiones de mi más alta consideración.

Dra. Rosana Gambogi

Co-Encargada de la Dirección Técnico Médica

● 18 de Julio 985
Galería Cristal - 3er Piso
Tel.: (598) 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P.: 11.100 - Montevideo - Uruguay
fnr@fnr.gub.uy - www.fnr.gub.uy

Montevideo, 29 de mayo de 2017

Por la presente notificamos nuestro aval a los estudiantes de la Facultad de Medicina: Jonathan Nuñez, Agustín Rosich, Fiamma Dellacasa, Emiliano Rivero, Luciana Silveira y Camila Mezquita para la realización del proyecto:

"Cáncer de mama HER 2 positivo en mujeres uruguayas." en el marco del ciclo de Metodología Científica.

Este proyecto tiene como objetivo evaluar las características y la evolución de pacientes uruguayas con cáncer de mama HER 2 positivo al debut, así como analizar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

Saluda atentamente,

Prof. Dra. Lucía Delgado Pebé
Directora de la Cátedra de Oncología Clínica,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad de la República.

Montevideo, 29 de mayo del 2017

Sres. Miembros del Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina
De nuestra mayor consideración:

Tenemos el agrado de dirigirnos a ustedes a fin de solicitar se tenga en cuenta la solicitud para la revisión de los formularios utilizados en el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para la solicitud del tratamiento sistémico con trastuzumab en las pacientes portadoras de cáncer de mama HER 2 positivo para la realización del proyecto: Cáncer de mama HER 2 positivo en mujeres uruguayas, en el marco del ciclo de Metodología Científica.

Este proyecto tiene como objetivo evaluar las características y la evolución de pacientes uruguayas con cáncer de mama HER 2 positivo al debut, así como analizar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

Destacamos que todas las pacientes han firmado un consentimiento informado donde autoriza a que la información que surja de su tratamiento y que forma parte de los registros del FNR pueda ser valorada por técnicos del FNR o personas autorizadas por el FNR.

Sin otro particular, los saluda atentamente.

Dra Cecilia Castillo
Prof Adj del Servicio de Oncología

Dra Natalia Camejo
Asistente del Servicio de Oncología