



EFICACIA DE LAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN PACIENTES URUGUAYAS PORTADORAS DE CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II - 2023 GRUPO 75

**SERVICIO DE ONCOLOGÍA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL QUINTELA
TRATAMIENTO FINANCIADO POR EL FONDO NACIONAL DE RECURSOS EN EL PERIODO DE ENERO
2008 A JULIO 2023**

Investigadores: (Estudiantes)

Heber Damián de los Santos da Fonseca

Gaston Dario Samurio Lansot

Ahinara Silva-Marquez Guglielmelli

Franco Sosa Odllakoff

Claudia Vera Vera

Rocío Xavier Norata

Profesores: (Orientadores)

Asistente Dra. Dahiana Amarillo

Prof. Adjunta Dra. Natalia Camejo

Prof. Adjunta Dra. Maria Guerrina

Prof. Agregada Dra. Cecilia Castillo

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
Antecedentes del tema.....	4
Marco Teórico.....	7
Justificación y planteo del problema:.....	10
OBJETIVOS.....	11
Objetivo general:.....	11
Objetivos específicos:.....	11
METODOLOGÍA.....	12
Protocolos de tratamiento.....	13
Análisis estadístico.....	13
NORMAS ÉTICAS.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	25
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA.....	26
ANEXOS.....	29

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) tiene la mayor incidencia y morbilidad en mujeres en Uruguay y a nivel mundial.

La sobreexpresión del oncogen HER2, que está presente en un 15-25% de los cánceres de mama, se asocia a un peor pronóstico, lo cual ha revertido parcialmente gracias a la incorporación de terapias dirigidas anti HER2.

Como primera línea de tratamiento en estadio avanzado, el primer medicamento en demostrar mejorar la sobrevida global (SG) fue el trastuzumab asociado a QT; posteriormente la asociación con pertuzumab demostró aún mejores resultados, siendo hoy el estándar de tratamiento.

Adicionalmente, se han creado múltiples tratamientos dirigidos al HER2 para segunda líneas y líneas posteriores que han revolucionado la terapéutica.

En nuestro país existe cobertura universal para trastuzumab, pertuzumab y TDM1 a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR).

Dado que para los países de ingresos bajos-medios resulta crucial el manejo adecuado de recursos financieros, estimamos de especial interés estudiar las características y evolución de las pacientes tratadas con trastuzumab/pertuzumab (estándar de tratamiento) de acuerdo a la normativa del FNR, procurando proporcionar datos útiles para el personal médico, pacientes y responsables políticos de la financiación.

Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento anti HER2 de primera línea con trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia (QT) en pacientes uruguayos con CM avanzado HER2 positivo (HER2+) que fueron financiados por el FNR en el período enero de 2008 a julio del 2023.

Metodología: Se realizó un estudio observacional retrospectivo utilizando datos anonimizados del FNR de pacientes con CM HER2+ en estadio avanzado, en el periodo descrito.

Conclusiones: Se concluyó con evidencia nacional que el tratamiento combinado trastuzumab y pertuzumab asociado a QT sigue siendo el tratamiento de mayor eficacia en el CM HER2+.

Palabras clave: Cáncer de mama, HER2, trastuzumab, pertuzumab.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) has the highest incidence and morbidity-mortality rates in women in Uruguay and worldwide. The overexpression of the HER2 oncogene, present in 15-25% of breast cancers, is associated with a worse prognosis, partially reversed through the incorporation of anti-HER2 targeted therapies.

As the first-line treatment in advanced stages, trastuzumab, in association with chemotherapy, was the first drug to demonstrate an improvement in overall survival (OS). Subsequently, the combination with pertuzumab showed even better results, currently being the standard of treatment. Additionally, multiple HER2-targeted treatments for second and subsequent lines have revolutionized therapy.

In our country, there is universal coverage for trastuzumab, pertuzumab, and TDM1 through the National Resources Fund (FNR). Given the crucial importance of proper financial resource management for low-middle-income countries, we find it particularly interesting to study the characteristics and evolution of patients treated with trastuzumab/pertuzumab (standard treatment) according to FNR regulations, aiming to provide useful data for medical professionals, patients, and policymakers involved in financing.

Objective: Evaluate the efficacy of anti-HER2 treatment with first-line trastuzumab plus pertuzumab plus chemotherapy in Uruguayan patients with advanced HER2-positive BC, financed by the FNR, from January 2008 to July 2023.

Methodology: A retrospective observational study was conducted using anonymized FNR data from patients with advanced stage HER2-positive BC from January 2008 to July 2023.

Conclusion: With national evidence it was concluded that trastuzumab associated with pertuzumab and chemotherapy is still being the treatment with biggest efficacy to treat BC HER2+.

Keywords: Breast cancer, HER2, trastuzumab, pertuzumab.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes del tema

El CM es el cáncer más frecuente en Uruguay, generalmente se diagnostica luego de los 50 años, el 99% de los casos son mujeres y se registran aproximadamente 2000 casos anuales. En nuestro país la mortalidad tiende al descenso, sin embargo aún es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres, alrededor de 715 muertes anuales. En el contexto internacional Uruguay se sitúa en el segundo quintil superior en relación a las tasas de incidencia pero el primero en relación a las tasas de mortalidad. (1)

En Uruguay las tasas estandarizadas de incidencia por edad se mantienen similares durante el período comprendido entre 2002 y 2019. A contraposición a lo mencionado, las tasas de mortalidad en este mismo período mostraron un descenso estadísticamente significativo, representado por un porcentaje de cambio anual estimado de -0.91%. El descenso acumulado en el período de 2002-2019 se presenta en el orden del 20%. (1)

Dentro de los CM en Uruguay ha sido reportado que un 27% son HER2+ mientras un 85% del total de los casos presentaron receptores hormonales positivos. (1, 2)

El diagnóstico de CM se basa en el examen clínico mamario, la imagenología mamaria (mamografía, ecografía mamaria, resonancia nuclear magnética mamaria) y es de confirmación anatomopatológica, utilizándose para su estadificación los criterios TNM (T: tamaño del tumor, N:diseminación a ganglio linfático, M: metástasis). La última estadificación TNM de la AJCC (8va edición) incluye el grado histológico, la positividad o no de los receptores hormonales y el HER2. (1, 3, 4)

Existen diferentes subtipos biológicos del CM que han sido conocidos mediante estudios moleculares con comportamiento clínico diverso, los cuales en la práctica clínica por razones de acceso, disponibilidad y costos son determinados por estudios de inmunohistoquímica (IHQ), según la expresión del receptor de progesterona (RP), de estrógeno (RE), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y determinación del índice de proliferación celular (Ki 67). Actualmente se reconocen 4 subtipos de CM: simil luminal A, simil luminal B, HER2+ simil y el tipo basal simil, con diferencias en cuanto a incidencia, SG y

respuesta al tratamiento. (5). El curso evolutivo de la enfermedad y su pronóstico dependen del subtipo de cáncer de mama.

El descubrimiento del oncogen HER2/neu es un importante pilar para el tratamiento contra blancos moleculares en el CM. Este oncogen codifica una glicoproteína transmembrana que tiene actividad tirosin kinasa, agrupado dentro de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico. (5)

La sobreexpresión del receptor HER2 aumenta la actividad carcinogénica, por lo que el descubrimiento del mismo ha permitido el desarrollo de terapéuticas que actúan inhibiendo las vías de transmisión de señales en las que participa dicha glicoproteína. (5)

Los CM que son HER2+ y los triple negativos o basal símil son los que tienen una evolución más agresiva, con un peor pronóstico y con mayores tasas de recaída, sin embargo, luego del advenimiento de las terapias dirigidas anti HER2, el pronóstico del CM HER2+ ha mejorado significativamente. (5). Los avances en los tratamientos anti HER2+ han traído consigo un aumento de la sobrevida en las pacientes con CM metastásico. (6)

Aproximadamente el 15-25% de los CM son tipo HER2+. Los primeros ensayos clínicos con terapia anti HER2 con trastuzumab en asociación con taxanos demostraron un claro beneficio en el CM metastásico con receptor HER2+ como tratamiento de primera línea, con un impacto positivo en la supervivencia global (SG) de las pacientes. (6)

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad y especificidad por dominio extracelular de HER2 siendo activo en monoterapia y en combinación con varias drogas. Generalmente es bien tolerado y no se asocia con los efectos colaterales típicos de la QT. Trastuzumab fue la primera terapia anti HER2 para el CM incorporada en el FNR, en 2008 como primera línea de tratamiento en combinación con QT en base a taxanos.

Más recientemente, en 2017, trastuzumab asociado a pertuzumab y taxano (docetaxel) usado en primera línea de tratamiento en pacientes con CM HER2+ ha demostrado mejorar la SG, sobrevida libre de progresión y la calidad de vida versus trastuzumab monodroga y taxano, como se evidencia en el ensayo clínico CLEOPATRA. El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dominio extracelular del receptor del HER2, diferente al sitio de unión del trastuzumab (dominio IV) e inhibe la dimerización del receptor con otros

receptores de la familia ErbB, principalmente con el HER3. En el estudio CLEOPATRA, un estudio fase III fueron randomizadas 808 pacientes con CM metastásico HER2+, aplicando los dos tratamientos mencionados, presentándose los resultados finales del estudio en 2020 con una mediana de seguimiento de 99,9 meses. La mediana de SG fue de 57,1 meses en el grupo de pertuzumab y 40, 8 meses en el grupo de placebo sin pertuzumab (HR 0, 69, IC 95% 0,58 – 0, 82). Las tasas de SG a 8 años fueron del 37% en el grupo de pertuzumab y del 23% en el grupo de placebo. Es de destacar que estos resultados de SG no tienen precedentes en el cáncer de mama metastásico. (7)

Marco Teórico

El descubrimiento del oncogen HER2/neu es un importante pilar para el tratamiento contra blancos moleculares en el CM. Este oncogen codifica una glicoproteína transmembrana que tiene actividad tirosin kinasa, agrupado dentro de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico. El HER2 o Erbb2 es un integrante de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico, EGFR o Erbb, la cual está integrada por Erbb1 (que también lo conocemos como EGFR, siendo el primer integrante en ser descubierto), el Erbb2 o HER2 o HER2/neu, el Erbb3 y Erbb4. Está codificado por el gen HER2/neu, que se localiza en el cromosoma 17, el cual codifica para la proteína que se mencionó, una proteína de 180 KD. HER2 es un miembro “huérfano” de la familia, es decir, sin un ligando conocido. Su activación está mediada por la dimerización con otros receptores. La unión a los factores de crecimiento-ligando a los HER1, 3 y 4, genera la dimerización de los mismos, y la activación del dominio tirosin-quinasa. Hay varias maneras por las cuales dos receptores pueden dimerizar. Se ha visto que cuando los ligandos se unen a HER1 y HER3, se da una interacción del mismo con el dominio I y el III a la vez. Esta unión genera un importante cambio conformacional, que despliega la porción extracelular del receptor, exponiendo un loop de dimerización desde el dominio IV, el cual se puede unir a un sector del dominio II de otro receptor, preferentemente también unido a ligando. Por el contrario, en el caso de HER2, sus dominios de dimerización están siempre expuestos, y por ende siempre disponibles para la dimerización, pero en condiciones normales, los HER2 no pueden dimerizar entre sí, a menos que estén sobreexpresados, que es lo que sucede en el cáncer de mama (8).

No es 100% conocido el mecanismo por el cual la amplificación de HER2 actúa como oncogen. Lo que sí se conoce es que al haber mayor cantidad de proteínas se favorece la formación de dímeros, siendo los que contienen al HER2 más estable. La gran cantidad de proteína puede generar la formación de dímeros incluso sin la unión del ligando, generando potentes señales de inducción de la proliferación y fuertes estímulos anti-apoptóticos. También se han descrito interacciones con el microambiente, sobre todo con distintas integrinas, y activación de metaloproteinasas de matriz que favorecerían la invasión y consecuente diseminación tumoral. (9)

Desde su caracterización, varias han sido las maneras de determinar la positividad HER2 en los tumores de mama. Básicamente podemos dividir los métodos de detección en dos grandes grupos: por IHQ o determinando la amplificación del gen por hibridación in situ cromosómica. Por IHQ se define como positivo IHC +++ si hay tinción de membrana circunferencial completa

e intensa > 10% de las células tumorales. Si hay tinción de membrana circunferencial incompleta y/o débil /moderada en >10% de las células tumorales, o tinción completa e intensa de la membrana circunferencial dentro pero en <10% de las células tumorales, IHC ++, se informan como HER2-equívoco o indeterminado. El resto negativo. En caso de tumores indeterminados se deben estudiar utilizando técnicas de inmuno hibridación In Situ (ISH). Las técnicas de ISH lo que hacen es utilizar sondas complementarias a la región génica que se quiere estudiar, en este caso el HER2, y estudiar el patrón de hibridación determinando si el gen está amplificado o no. En caso de que esté amplificado, también se considera HER2 positivo. (10)

En ausencia de tratamiento específico, los tumores HER2-positivos tienen un mal pronóstico. Se ha descrito cierto aumento de la sensibilidad a algunos agentes citotóxicos como la doxorubicina, con resistencia relativa a los agentes hormonales si no presentan positividad para dichos receptores. Los avances en la medicina traslacional han llevado al desarrollo de un amplio espectro de terapias dirigidas a HER, que han cambiado de forma sustancial el pronóstico en esta enfermedad.

El presente trabajo se centró en el tratamiento de primera línea para el CM HER2+.

Para el tratamiento del CM HER2+, en nuestro país, el FNR cubre distintos tipos de terapia dirigidas contra blancos moleculares y hormonoterapia bajo condiciones previamente establecidas en la normativa:

Tratamiento de primera línea, del CM avanzado HER2 positivo

i. Trastuzumab + pertuzumab: este plan, se utiliza en combinación con QT en planes validados para enfermedad metastásica; aquellos que opten por la opción de trastuzumab + pertuzumab se recomienda sea con un taxano preferentemente docetaxel.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el HER2+, aprobado desde 1998 por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para el uso como adyuvante en el tratamiento de CM HER-2 positivo. FNR (2022). (13)

El trastuzumab demostró en ensayos clínicos un beneficio contra el cáncer mamario metastásico HER2+ cuando se asociaba con taxanos como tratamiento de primera línea. Su adición al plan de QT ha mostrado una mejora sustancial en la sobrevida libre de progresión y la SGI, disminuyendo el riesgo de recurrencia y de muerte por cáncer (9). Se publicó en 2001

en NEJM un trabajo a cargo de Slamon, en el cual se asignaron aleatoriamente 234 pacientes para recibir QT estándar exclusivamente y 235 pacientes para recibir QT estándar más trastuzumab. La adición de trastuzumab a la QT se asoció con mayor supervivencia libre de progresión, siendo la mediana de 7,4 meses vs. 4,6 meses y mayor supervivencia (supervivencia mediana de 25,1 meses vs 20,3 meses; $P = 0.04$). (11)

Los ensayos clínicos aleatorios posteriores también mostraron su eficacia como terapia adyuvante, mejorando la supervivencia libre de enfermedad y la SG de los pacientes. (10)

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la porción extracelular de HER2, más precisamente al dominio II, e impide la dimerización con otros receptores, principalmente con HER3. Esto genera una importante supresión de las vías de señalización del dímero, y por ende disminución de las vías de activación de señal inductoras de crecimiento. En modelos preclínicos mostraba un efecto sinérgico con el HER2 en la disminución de la proliferación de las líneas celulares. (12)

El trabajo pivotal que lo lanzó al mercado y que continúa siendo el tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico es el ensayo FASE III CLEOPATRA, publicado en 2012. Mostró un aumento de la SLP de 7 meses (19 meses vs 12 meses) y un aumento de la SVG de más de 15 meses (56,5 meses vs 40,8 meses). De las pacientes tratadas con este tratamiento, se ha visto que un 5-10% pueden tener respuestas radiológicas completas. (7)

En Uruguay el trastuzumab es financiado por el FNR desde 2005 para este subtipo de cáncer. En el 2008 el FNR introdujo su uso también para el tratamiento neoadyuvante y en la enfermedad avanzada. El Pertuzumab está aprobado en combinación con trastuzumab y QT asociada a taxanos desde 2017. (13)

Adicionalmente como segunda línea también existen terapias anti HER2:

i. Lapatinib/capecitabina, trastuzumab emtansine (T-DM1) (ambos incluidos en el FNR), con otros anticuerpos combinados (ejemplo: trastuzumab y derruxtecan) y otros inhibidores de tirosin quinasa (tucatinib) que no tienen cobertura en nuestro país.

Justificación y planteo del problema:

Se eligió centrar el presente trabajo en evaluar la eficacia de la terapia dirigida anti HER2+ con el tratamiento estándar de primera línea: trastuzumab/pertuzumab y QT en las pacientes uruguayas tratadas bajo cobertura por el FNR.

Aunque los ensayos clínicos son el estándar de oro para demostrar la eficacia de los diferentes tratamientos, pueden no reflejar la situación del mundo real debido a la cuidadosa selección de los pacientes. Además, muchas veces son realizados en poblaciones no hispanas, y en consecuencia, sus resultados no reflejan totalmente las situaciones clínicas reales de diferentes países, por ejemplo el nuestro.

Por lo tanto, se requiere el análisis de datos del mundo real para producir datos de eficacia a largo plazo de los tratamientos para compensar las debilidades de los ensayos clínicos.

Los estudios de datos de vida real son importantes dado que permiten evaluar la eficacia y seguridad de tratamientos en situaciones del mundo real. Reflejan mejor la diversidad de los pacientes y las complejidades de la atención médica, por ende contribuyen a tomar decisiones clínicas más informadas y mejorar la atención.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la eficacia del tratamiento de primera línea anti HER2 asociado a QT en pacientes uruguayos con CM avanzado HER2+ con tratamiento financiado por el FNR en el período desde enero de 2008 a julio del 2023.

Objetivos específicos:

1. Conocer la frecuencia del CM avanzado HER2+ tratados con trastuzumab/pertuzumab y QT.
2. Describir las características clínico-patológicas, epidemiológicas, y biológicas de los pacientes.
3. Evaluar la eficacia del tratamiento de primera línea con trastuzumab/pertuzumab y QT. Evaluar el impacto de las características clínico epidemiológicas y biológicas en la eficacia del tratamiento.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, prospectivo-retrospectivo en pacientes con CM avanzado HER2+ tratados a través del FNR en el período de enero 2008 a julio del 2023.

Dada la obtención de datos a través del FNR, se realizó un muestreo por conveniencia, de carácter no probabilístico, teniendo como totalidad de individuos a observar la cantidad de registros brindados por la institución.

Se utilizó una base de datos anonimizada solicitada al FNR para el tratamiento del CM, de donde se obtuvo los datos clínicos y paraclínicos de los pacientes que accedieron a ello previo al inicio del tratamiento con el correspondiente consentimiento informado (anexos).

Los datos de fallecimiento se obtuvieron del registro de mortalidad del FNR.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron:

- Pacientes uruguayos con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama.
- Enfermedad avanzada loco-regionalmente irresecable o diseminada a distancia.
- Tumor HER2+ confirmado por IHQ, o positivo por métodos de hibridación in situ (ISH).
- Tratados dentro del período enero 2008 a julio 2023 con trastuzumab y pertuzumab.
- Contar con consentimiento informado (anexos).

Se tomarán como criterios de inclusión los propuestos por el FNR detallados a continuación:

Para el tratamiento de primera línea con trastuzumab + pertuzumab se incluirán a todos los pacientes con:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama, HER2+, sea por IHQ o ISH.
- Enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Performance Status: 0 – 1.
- Tolerancia previamente corroborada en dosis y frecuencia para el protocolo de tratamiento previsto.
- No haber recibido QT previa por su enfermedad metastásica. (13)

Protocolos de tratamiento

TRASTUZUMAB:

Las opciones de administración son:

1. Protocolo intravenoso:
 - a. Esquema trisemanal: dosis carga 8 mg/kg de peso corporal y dosis de mantenimiento 6 mg/kg, cada 3 semanas.
 - b. Esquema semanal: dosis carga 4 mg/kg de peso corporal y dosis de mantenimiento 2 mg/kg, semanal.
2. Protocolo subcutáneo: dosis fija de 600 mg cada 3 semanas.

Para la indicación Trastuzumab + Pertuzumab se aceptará exclusivamente la Opción 1.

Tiempo de tratamiento: para la enfermedad metastásica está indicado hasta lograr la progresión lesional, intolerancia o indicación médica. (13)

PERTUZUMAB:

Dosis carga de 840 mg i/v, seguidos de mantenimiento de 420 mg i/v cada 3 semanas.

El plan Trastuzumab + Pertuzumab (i/v día 1 de cada ciclo), se completa con un taxano preferentemente docetaxel 75 mg/m² (i/v día 2 de cada ciclo). (13)

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados. Las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias absolutas y relativas. En relación a las variables cuantitativas, se utilizaron medidas de resumen tales como la media y desvío estándar. Se utilizará el software excel o bien SPSS versión 22.0.

Para el análisis de curvas de supervivencia se usó el test de Kaplan Meier, comparando las curvas mediante test de log-rank. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa a un valor p menor a 0,05.

La SLP se calculó como el tiempo entre el inicio del tratamiento y la última solicitud ingresada al FNR, o suceso del evento muerte (lo que ocurriese primero).

La SG se calculó como el tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y la muerte. Se censuraron tanto los pacientes perdidos en el seguimiento como aquellos vivos al punto de cierre.

NORMAS ÉTICAS

El presente estudio se registró en el Ministerio de Salud Pública y fue aprobado posteriormente por el comité de ética del Hospital de Clínicas, siguiendo los lineamientos de las normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas, el decreto Número 158/019 el cual remite en su fundamentación a la declaración de Helsinki del año 2000, a la Declaración Universal de Derechos Humanos, a los artículos 44 y 72 de la Constitución de la República, la Ley No 9202 del artículo 44 del Anexo del Decreto número 379/008, la Ley 18331, la Ley 18335 y el Artículo 339 de la Ley 18362.

El FNR nos otorgó una base de datos anonimizada con las variables solicitadas de los pacientes que firmaron los consentimientos informados que se adjuntan en anexos.

RESULTADOS

n= 324	Frec. Absoluta	Frec. Relativa (%)
SEXO		
Femenino	318	98.1
Masculino	6	1.9
EDAD		
Máxima	87	
Mínima	27	
Mediana	56	
PROCEDENCIA		
Montevideo	134	41.4
Interior	190	58.6
ORIGEN		
Privado	270	83
Público	41	13
SFA	13	4
ESTATUS MENOPÁUSICO		
pre-menopáusica	87	26.9
post-menopáusica	204	62.9
indeterminado	18	5.6
sin dato	15	4.6
RRHH (RE y RP)		
positivo	196	60.4
negativo	85	26.2
sin dato	43	13.2
Método de positividad para HER2+		
ISH	26	8.02
IHQ+++	227	70
Sin dato	71	21.9
Estadios		
I	0	0
II	1	0.3
III	6	1.8
IV	314	96.9
Sin dato	3	0.92
Sitio de metástasis		
Cutáneas - subcutáneas	22	6.7
Hepáticas	34	10.4
Óseas	186	57.4
Pulmonares	45	13.8
SNC	8	2.4
Otras	22	6.7
Sin dato	7	2.1
Performance Status		
0 (actividad normal, sin limitaciones)	245	75.6
1 (actividad normal, con limitaciones)	51	15.7
Sin dato	58	17.9

Un total de 324 pacientes fueron reclutados para este estudio, de los cuales 318 fueron mujeres y 6 fueron hombres. La mediana de edad de los participantes fue de 56 años, con un rango que varió entre 27 y 87 años.

En cuanto al estatus menopáusico, 204 pacientes fueron identificadas como postmenopáusicas, lo que representó el 62,9% del grupo, mientras que 87 pacientes se encontraban en la categoría premenopáusica, abarcando el 26,9%. Además, 18 pacientes no tenían su estatus menopáusico determinado (5,6%), y en 15 casos no se contaban con datos disponibles (4,6%).

En cuanto al origen geográfico de los pacientes, 190 procedían del interior del país (58.6%), y 134 tenían residencia en Montevideo (41.4%).

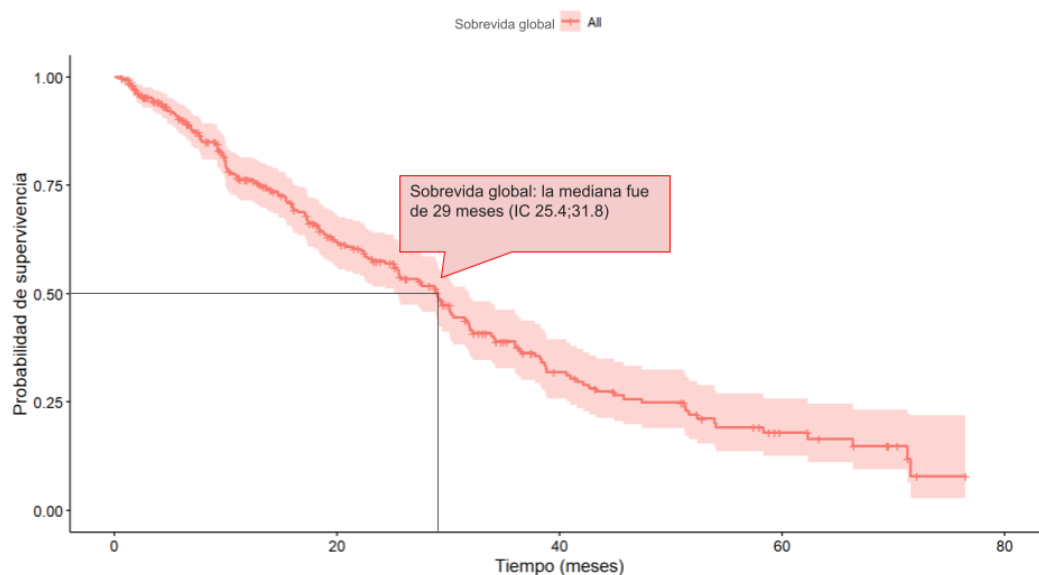
Respecto al prestador de salud, 41 pacientes provenían del sector público (12%) y 270 pacientes provenían del sector privado (83%).

En el perfil biológico, fueron positivos para receptores hormonales (RRHH) 196 pacientes (60.4%), y 85 pacientes negativos (26.2%). Con respecto a las 43 pacientes restantes no se obtuvieron datos sobre RRHH correspondiendo a un 13.2%.

En cuanto al método de positividad para HER2, 26 pacientes fueron detectados por ISH (8.02%) y 227 pacientes por IHQ +++ (70%). De los 71 pacientes restantes no se cuenta con datos, representando un 21% del grupo de estudio.

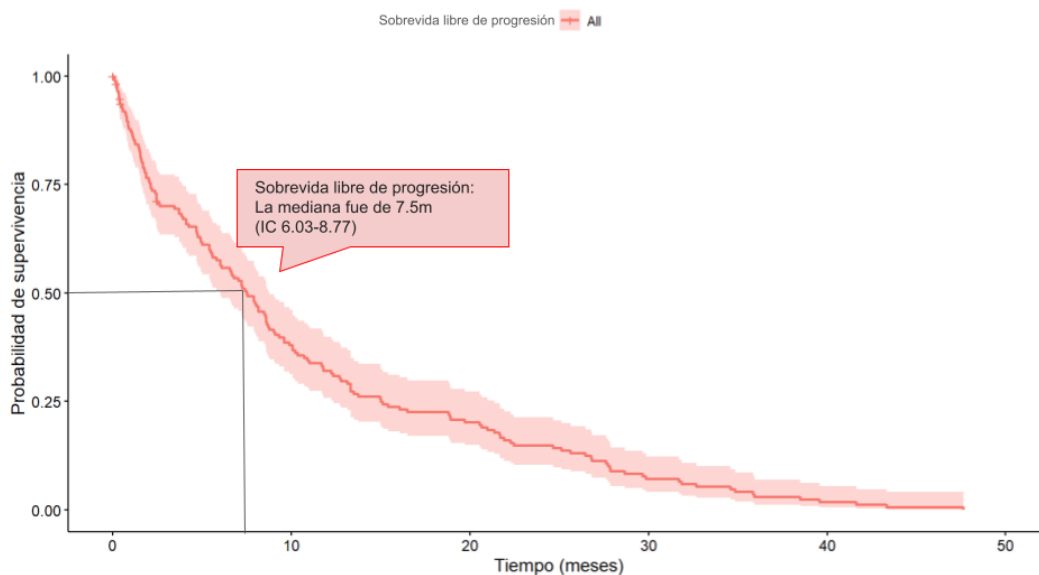
La gran mayoría de pacientes (314) se encontraba en estadio IV (metástasis a distancia) correspondiendo al 96,9%, y el sitio de metástasis más frecuente fue óseo con 186 pacientes llegando a un 57,4%, le siguen en frecuencia metástasis pulmonares (13,8%), hepáticas (10,4%), cutáneas (6,79%), y del sistema nervioso central (2,46%).

Gráfico 1. Sobrevida global



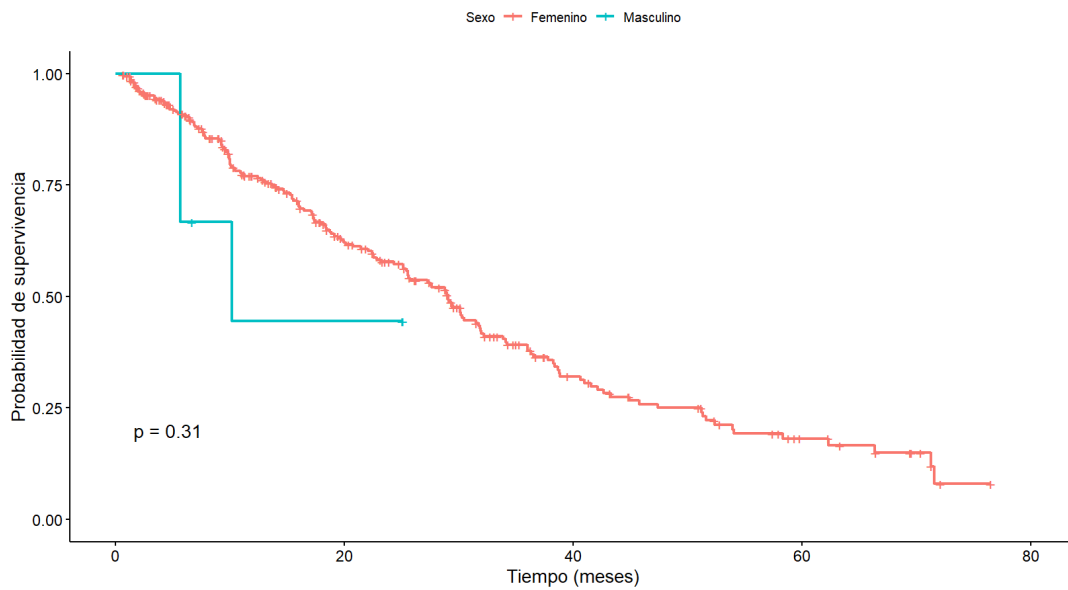
El gráfico muestra la probabilidad de SG para la combinación de trastuzumab + pertuzumab en pacientes con CM HER2+ a lo largo de un periodo de tiempo, con una mediana de supervivencia de 29 meses y un máximo observado de 75 meses.

Gráfico 2. Sobrevida libre de progresión



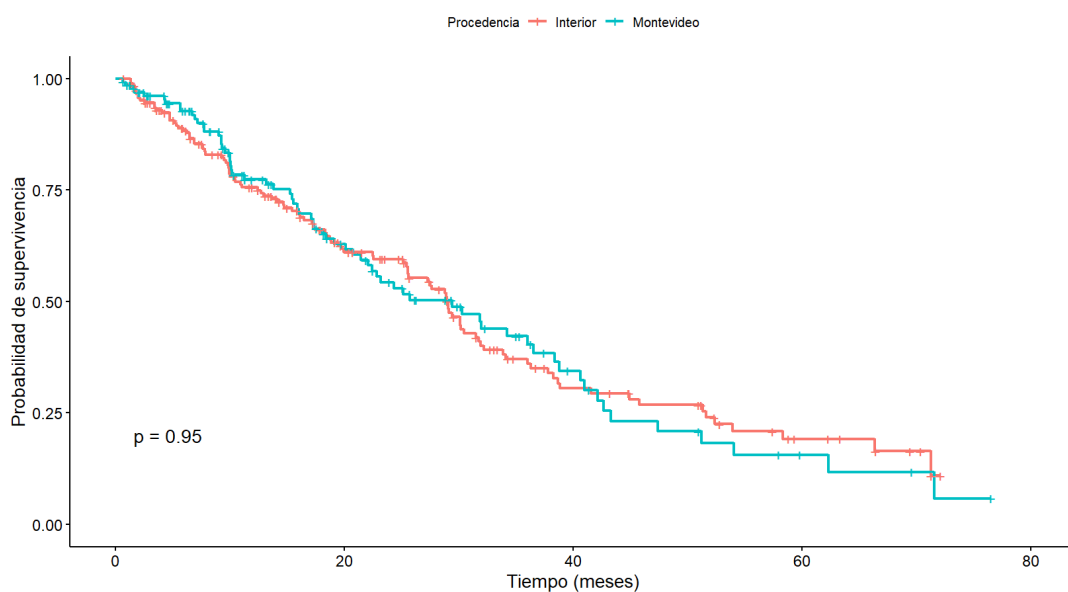
El gráfico ilustra la probabilidad de sobrevida libre de progresión en función del tiempo para pacientes sometidas al tratamiento combinado de trastuzumab y pertuzumab, con una mediana de 7,5 meses y un máximo observado de 47 meses.

Gráfico 3. SVG según sexo



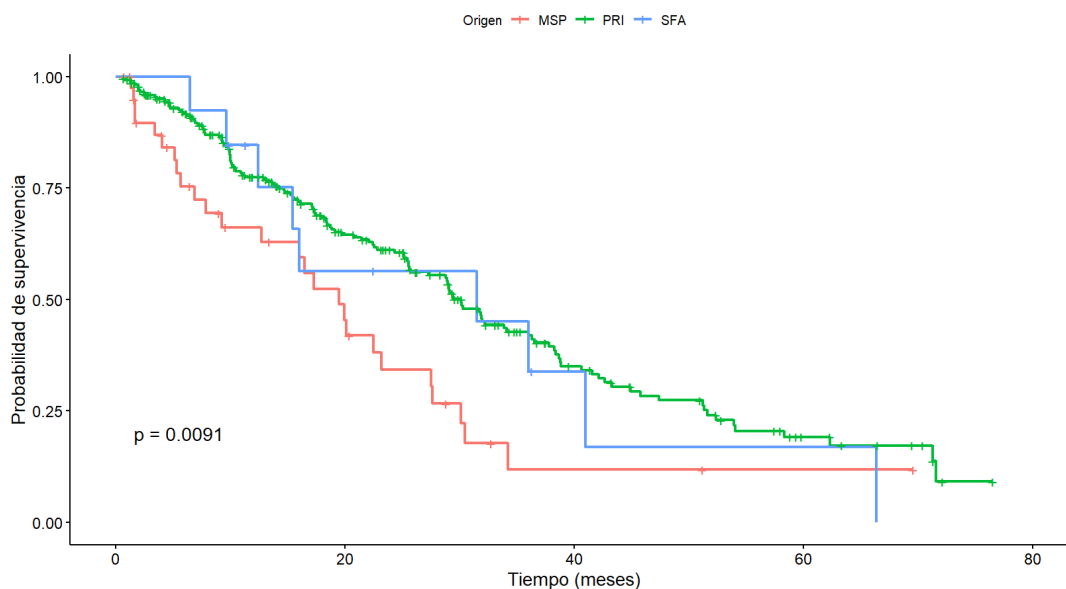
El gráfico muestra la probabilidad de supervivencia en función del tiempo en meses según sexos, destacándose que la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres. Se observa una mediana significativamente mayor para el grupo de pacientes de sexo femenino en comparación al grupo de pacientes masculinos, aunque sin significancia estadística (medianas de 29 meses vs 10 meses).

Gráfico 4. SVG según procedencia



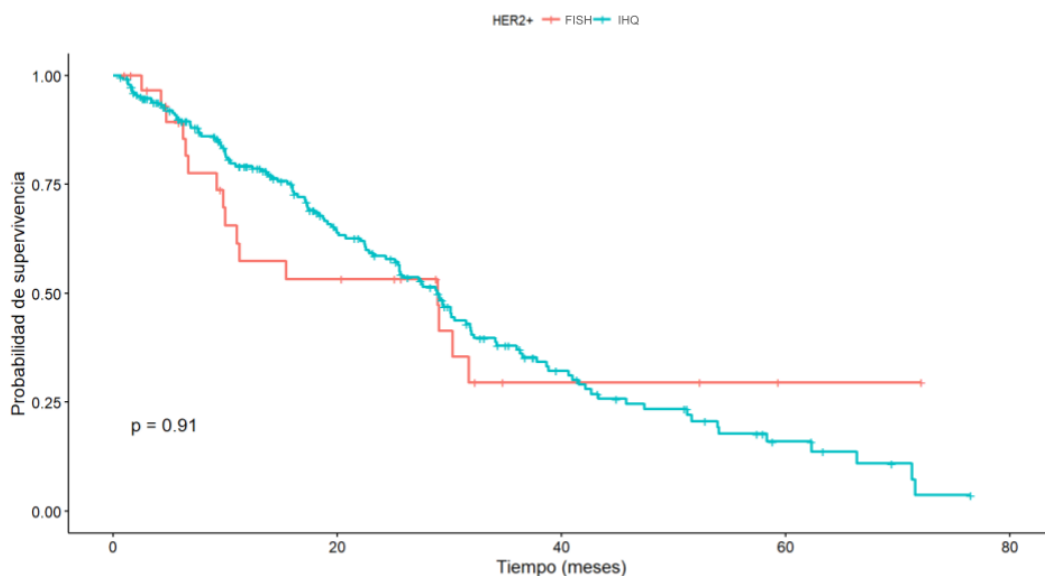
El gráfico presenta la probabilidad de supervivencia en función del tiempo en meses, diferenciando a los pacientes según su procedencia: interior o monteideo. Se observa que las medianas de ambas poblaciones no muestran diferencias significativas entre ambos grupos.

Gráfico 5. SVG según origen



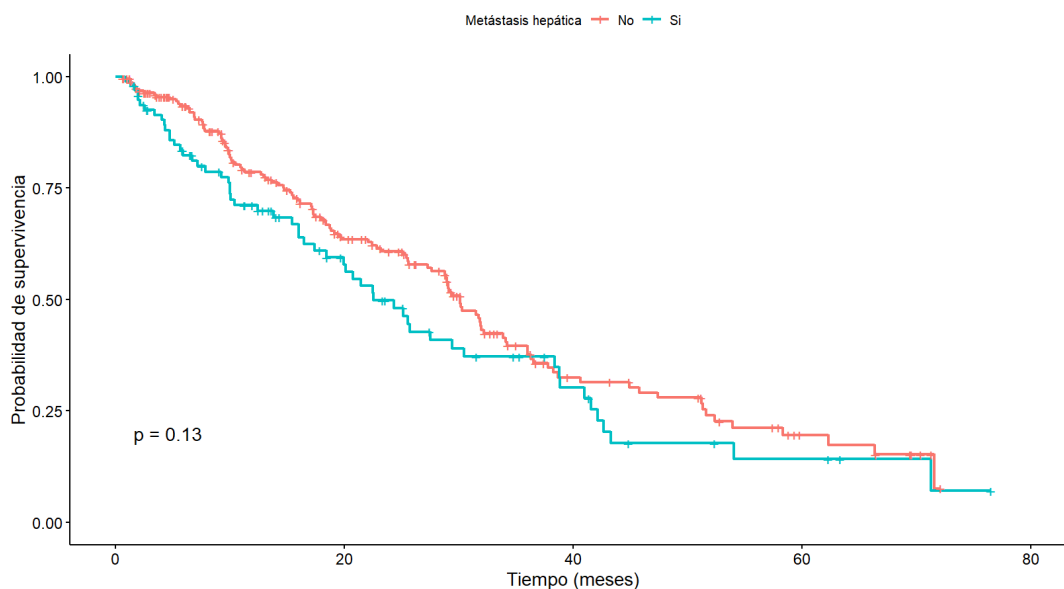
El gráfico ilustra la probabilidad de supervivencia según origen (sea público, privado o perteneciente al hospital militar - SFA) en función del tiempo en meses. Se destaca que la mayoría de la población incluida en el estudio pertenece al sector privado. Se observa una mediana de supervivencia mayor para el ámbito privado que para el público. Las medianas son de 19,5 para MSP y 31 para medio privado y SFA (valor p: 0,009).

Gráfico 6: SVG según método de positividad para HER2



El gráfico muestra la probabilidad de supervivencia según el método de positividad para el HER2, en función del tiempo en meses. No se observan diferencias significativas para las medianas de los grupos detectados con FISH o IHC+++ (medianas de 27 y 30 meses respectivamente).

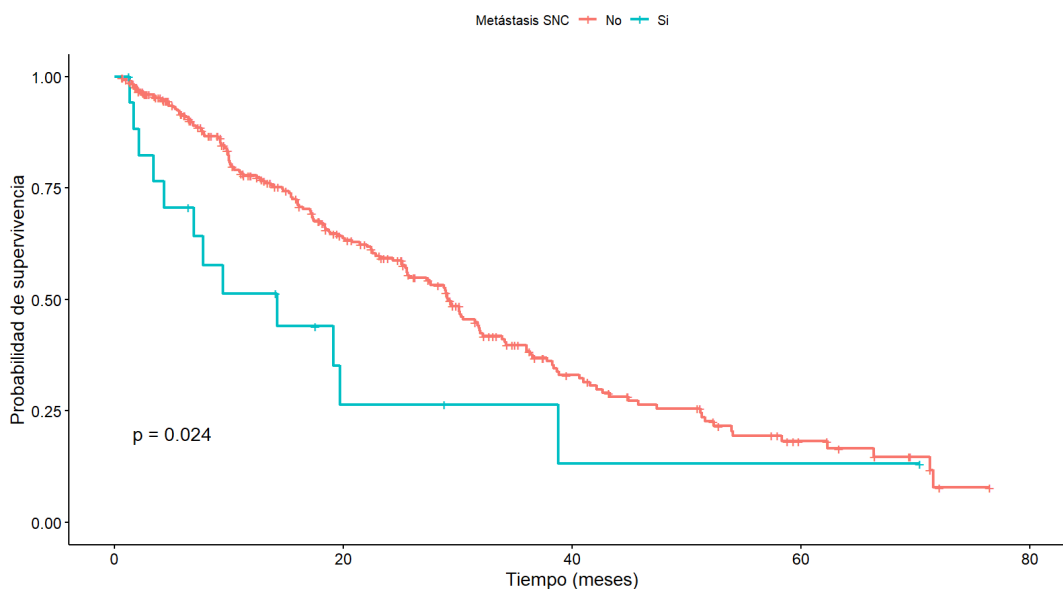
Gráfico 7. SVG según presencia de metástasis hepáticas



El gráfico muestra la probabilidad de supervivencia para pacientes con metástasis hepáticas en función del tiempo en meses. Se observó una supervivencia menor para la población con

metástasis hepáticas en comparación a la población que no las tenía, siendo las medianas de 30,1 meses versus 22,5 meses ($p: 0,127$)

Gráfica 8. SVG segun presencia de metástasis SNC:



El gráfico muestra la probabilidad de supervivencia para pacientes con metástasis en el SNC en función del tiempo en meses. Se observó una supervivencia significativamente menor para la población con metástasis en el SNC en comparación a la población sin metástasis en el SNC ($p: 0,024$) siendo las medianas de 14,2 meses versus 29 meses respectivamente.

Otros resultados:

Si analizamos la SG en función del estatus menopáusico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, siendo las medianas de 30, 1 meses en las postmenopáusicas y 25 meses en las premenopáusicas ($p: 0,328$, gráfico no mostrado).

Por otra parte, cuando analizamos las diferencias en función del performance status (PS), vimos una diferencia estadísticamente significativa, siendo las medianas de 30,1 meses para los pacientes con PS de 0 y 19 meses para aquellos con PS de 1.

DISCUSIÓN

Se analizó la eficacia de las terapias anti-HER2 en pacientes uruguayos con diagnóstico de CM avanzado HER2 +, cuyos tratamientos fueron financiados por el FNR. Los resultados presentes podrían tener implicancias para la práctica clínica y la gestión de recursos.

Conociendo que la incidencia del CM sigue una distribución bimodal distinguiéndose dos picos de presentación, entre 40-45 años el primero y 60-65 años de edad el segundo, se decidió conocer en primera instancia la mediana de la edad del grupo de pacientes en este estudio. La mediana de edad fue de 56 años, coherente con la reportada en el estudio CLEOPATRA y PERUSE (54 años). (7, 18) Coincide además con lo reportado previamente en nuestro país (19), pero inferior a otros reportes globales (63 años según GLOBOCAN 2018). Esto puede deberse a que los pacientes con cáncer de mama HER2 positivos suelen ser de menor edad.

La mayoría de los pacientes pertenecían al sector privado. A las pacientes estudiadas se las dividió en dos categorías según el estatus menopáusico, y en su mayoría (62,9%) corresponden a posmenopáusicas. En un estudio realizado en Corea del Sur la proporción fue de 49.5% de mujeres en período premenopáusico y un 46.9% en etapa postmenopáusica. (16). Si bien podríamos esperar una proporción mayor de pacientes premenopáusicas, en un 10% eran perimenopáusicas o no se contaba con el dato.

Teniendo en cuenta que el CM se estudia y clasifica según distintas características (ej: status hormonal, tipo histológico, etc) el perfil biológico de la mayoría de los tumores de nuestro estudio fueron RRHH positivos (60%). El estudio realizado en Corea del Sur mostró una positividad para RRHH en un 54.3% de los pacientes con CM HER2 +. El estudio CLEOPATRA mostró una positividad para RRHH de 47%. (7, 16).

Con respecto a la importancia del PS, se observó que los pacientes categorizados en 0 tuvieron una mejor SG en comparación a los categorizados en 1. Los que tienen mayor PS, corresponden a una menor SG. Teniendo en cuenta que en la población estudiada (vida real) suelen tener peor PS que en la población de los ensayos clínicos, se podría explicar la menor SG del presente estudio en comparación a los ensayos clínicos.

Las metástasis a nivel óseo fueron las más frecuentes representando un 57.4% del total, coincidente con un estudio de Estados Unidos de mayo de 2023, que documentó un 58.8% de metástasis óseas (17).

Se optó por trabajar sobre una población con enfermedad avanzada locorregionalmente irresecable o diseminada a distancia. El 96.9% de la población de la muestra se encontraba en

estadio IV. Otros estudios con resultados de SG y SLP mayores tenían una proporción mucho menor de pacientes en estadio IV (Canadá 35%, EEUU 54,6%). (17, 19).

El presente estudio mostró una SG de 29 meses para el tratamiento de primera línea con trastuzumab y pertuzumab. El estudio pivotal que demostró la eficacia del trastuzumab con pertuzumab con taxano (CLEOPATRA) en comparación con el trastuzumab en monodroga tuvieron como resultado una SG superior a los 55 meses (CLEOPATRA: población de Inglaterra, población coreana, canadiense, estadounidense). Lo mismo se vio en el estudio fase IV PERUSE población de 29 países, respaldando la selección de este régimen como estándar de tratamiento. (7, 16, 17, 18)

Si bien los hallazgos del presente estudio difieren con investigaciones previas, se debe resaltar que este estudio se centró en una población real de pacientes uruguayos donde múltiples variables se tuvieron en cuenta. Existen diferentes razones por las que los resultados de SG y SLP en Uruguay podrían ser menores a diferencia de estudios realizados en otros países. Las desigualdades en la composición demográfica, socioeconómica, la accesibilidad a atención médica de calidad y la educación de Uruguay en contraposición con otras poblaciones también podría explicar los resultados obtenidos.

A su vez, es sabido que las distintas poblaciones alrededor del mundo pueden tener diferencias genéticas y biológicas que afectan la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad. Los distintos criterios de inclusión y exclusión estipulados pueden afectar los resultados finales.

El hecho de cumplir o no la adherencia a los tratamientos y la asistencia a las citas podrían afectar drásticamente los resultados de supervivencia. Una limitante en nuestro análisis es desconocer si el total de las pacientes recibió en forma concurrente tratamiento de QT con taxano y el número de ciclos de este tratamiento (información no recabada por el FNR) , mientras que en el estudio Cleopatra la administración de QT se encuentra integrada como parte fundamental del protocolo de investigación requiriéndose al menos 6 ciclos de docetaxel (quedando a criterio del investigador el número de ciclos totales), reportándose que las pacientes recibieron una mediana de 8 ciclos .

Las diferencias en el diseño del estudio, la duración del seguimiento de los pacientes, la calidad del diseño de estudio y la recopilación de datos contribuyen a resultados aparentemente desfavorables.

Es importante que la interpretación de los resultados debe ser analizada teniendo en cuenta los diferentes factores que podrían variar de forma significativa los resultados finales de SG y

SLP. La comparación de estudios internacionales debe ser siempre en un contexto donde se tome en cuenta la variabilidad entre los estudios, sus poblaciones y diseños. De esta manera podremos comprender mejor las diferencias y los resultados obtenidos en cada uno de estos. Es destacable el rol del FNR ya que la terapia dirigida disponible anti HER2 asocia elevados costos, y la disponibilidad de estos tratamientos ha mejorado la atención universal y equitativa a pacientes con CM HER2+ en Uruguay, garantizando el acceso a estas terapias innovadoras y de mayor eficacia.

Dentro de las fortalezas se resalta el hecho de contribuir utilizando datos sobre esta problemática en nuestra región, para poder así generar distintas estrategias de prevención y terapéuticas teniendo en cuenta las características biológicas. Asimismo los datos son recabados por médicos (cuya calidad es controlada por el FNR) y el largo seguimiento son hechos a destacar. La principal limitación del estudio fue que no se contó con todos los datos llenados en el formulario de solicitud del tratamiento.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Primeramente, se concluyó con evidencia nacional que el tratamiento combinado trastuzumab y pertuzumab asociado a QT sigue siendo el tratamiento de mayor eficacia en el CM HER2+.

Por otro lado, frente a las diferencias significativas que se pudieron evidenciar en este estudio de la vida real en comparación con investigaciones en otros países, se quiso resaltar la importante necesidad de profundizar en estos temas.

Hay una gran escasez de estudios con estas características en Sudamérica y Latinoamérica, esto puede tener implicancias importantes desde perspectivas étnicas, sociales, económicas y culturales. Este hecho destaca la falta de representatividad latinoamericana en investigaciones de este tipo.

Se considera de mayor importancia realizar estudios que representen la diversidad y las características específicas de estos tratamientos en las poblaciones de cada país.

Es una necesidad continuar la investigación para poder mejorar nuestras estrategias terapéuticas y de salud pública. Los resultados obtenidos son de gran relevancia y permiten una perspectiva útil, importante, más inclusiva y representativa de la población uruguaya.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. CHLCC. Resumen Estadístico – MAMA. Incidencia y Mortalidad periodo 2015-2019. Tendencia de la Mortalidad hasta 2020.
<https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/RESUMENES-ESTADISTICOS-para-los-canceres-masfrecuentes--uc264>
2. Musetti C, Garau M, Alonso R, Barrios E. Perfil epidemiológico del cáncer de mama en las mujeres uruguayas menores de 40 años. In: 14o Congreso Uruguayo de Oncología. Montevideo. Uruguay; 2016.
3. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1783-1785. doi: 10.1245/s10434-018-6486-6. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29671136.
- 4 Domínguez Cunchillos F, Ballester Sapiña JB, de Castro Parga G. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la mama. 2da edición, 2017.
5. Subtipos moleculares de cáncer de mama: Expresión génica y correlación clínico-patológica | Ortega | Revista Latinoamericana de Mastología.
6. Características, manejo e impacto emocional del cáncer de mama precoz en mujeres añosas asistidas en la Unidad Docente Asistencial de Mastología del Hospital de Clínicas en el periodo 2011-2018. | Natalia Camejo, Cecilia Castillo, Ana Laura Hernandez, Martina Abero, Thais Arenas, Vanira Barcena, Camila Goldman, Santiago Gonzalez, Maria Paz icardo | Hospital de Clínicas, Dr. Manuel Quintela.”
7. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Loi S, Monturus E, Clark E, Knott A, Restuccia E, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):519-530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32171426.
8. The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers. List of authors. Harold J. Burstein, M.D., Ph.D. October 20, 2005 *N Engl J Med* 2005; 353:1652-1654. DOI: 10.1056/NEJMp058197
9. Ménard, S., Pupa, S., Campiglio, M. et al. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene* 22, 6570–6578 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206779>

10. Ménard, S., Pupa, S., Campiglio, M. et al. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene* 22, 6570–6578 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206779>
11. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2
12. Mechanisms Underlying the Action and Synergism of Trastuzumab and Pertuzumab in Targeting HER2-Positive Breast Cancer by Babak Nami † ORCID, Hamid Maadi † and Zhixiang Wang. Signal Transduction Research Group, Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2H7, Canada. Author to whom correspondence should be addressed. These authors contributed equally to this manuscript. *Cancers* 2018, 10(10), 342; <https://doi.org/10.3390/cancers10100342>
13. Fondo Nacional de Recursos (2022). “Tratamiento Sistémico del cáncer de mama. Normativa de cobertura”. Recuperado de: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_canmama.pdf.
14. 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
15. 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* 389:1195-1205, 2017.
16. Yong-Pyo Lee , Min-Sang Lee, HongSik Kim, Ji-Yeon Kim, Jin Seok Ahn, Young-Hyuck Im, Yeon Hee Park. Real-World Evidence of Trastuzumab, Pertuzumab, and Docetaxel Combination as a First-Line Treatment for Korean Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer.
17. Letizia Polito, Jinjoo Shim, Sara A Hurvitz, Chau T Dang, Adam Knott, Yolande Du Toit, Eleonora Restuccia, Thibaut Sanglier, Sandra M Swain. Real-World First-Line Use of Pertuzumab With Different Taxanes for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer: A Comparative Effectiveness Study Using US Electronic Health Records.
18. D Miles, E Ciruelos, A Schneeweiss, F Puglisi, T Peretz-Yablonski, M Campone, I Bondarenko, Z Nowecki, H Errihani, S Paluch-Shimon, A Wardley, J-L Merot, P Trask, Y du Toit, C Pena-Murillo, V Revelant, D Klingbiel, T Bachelot; PERUSE investigators. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive

locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication.

19. Dres. Cecilia Castillo, Natalia Camejo, Lucía Delgado, Rodrigo Fresco, Guianeya Santander, Sergio Aguiar, Valeria González, Silvina Heinzen, Andrea Martínez, Carlos Meyer, Gustavo Sena, Gonzalo Spera, Luis Ubillos, Franco Xavier, Hugo Deneo, Marta Aghazarian, Robinson Rodríguez, Graciela Sabini <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v28n4/v28n4a02.pdf>

20. Wei Fang Dai, MPH; Jaclyn M. Beca, MSc; Chenthila Nagamuthu, MPH; Ning Liu, PhD; Claire de Oliveira, PhD; Craig C. Earle, MD; Maureen Trudeau, MD; Rebecca E. Mercer, PhD; Kelvin K. W. Chan, MD. Comparative Effectiveness and Safety of Pertuzumab and Trastuzumab Plus Chemotherapy vs Trastuzumab Plus Chemotherapy for Treatment of Metastatic Breast Cancer

ANEXOS



Consentimiento informado del paciente - Evaluación de resultados
Versión 1.6 de 12/1/2022

CONSENTIMIENTO PARA EL USO DE DATOS PERSONALES EN EVALUACIONES DE RESULTADOS SANITARIOS

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) es una persona pública no estatal creado en 1980 y regulado por la Ley 16.343 de 1992, cuya misión es financiar en forma eficiente procedimientos de medicina altamente especializada y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y la sostenibilidad económico-financiera del sistema".

El art. 465 de la Ley 19.355, faculta al FNR a realizar auditorías en las Historias clínicas de los pacientes de los institutos y entidades a quienes se les financian actos médicos o medicamentos con la finalidad de que las prestaciones asistenciales se desarrollen con los mejores estándares de calidad y de seguridad.

Para cumplir tal cometido, un equipo de técnicos del FNR realiza auditorías y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados.

Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR.

Para que esto último pueda llevarse a cabo, es necesario que usted otorgue el consentimiento a efectos de que la información que resulta de su tratamiento forme parte de las evaluaciones referidas.

La información que se utilice no identificará a su persona bajo ningún concepto, ya que los datos se manejan de forma innominada, es decir, anónima.

Este consentimiento puede ser revocado en cualquier momento y sin expresión de causa alguna, sin que ello altere la cobertura financiera de esta Institución.

Por las razones expresadas, que he comprendido, puedo consentir:

Que la información que surge de los registros existentes en el Fondo Nacional de Recursos, en cuanto a la prestación que se me brinda actualmente, pueda ser utilizada por los técnicos del organismo o entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR, con el único objetivo de realizar evaluaciones de los resultados y manteniendo siempre la reserva de mis datos personales.

Firma del/de la paciente: _____ Aclaración: _____

Cédula de Identidad: _____ Fecha: _____

Teléfono de contacto del/de la paciente: _____

Prestación solicitada: _____

**La sola firma habilita al uso de los datos. En caso de no consentir debe marcar en
NO AUTORIZO ☐**

En cualquiera de ambas situaciones se debe completar el formulario con todos los datos requeridos.

De no saber o no poder firmar, se recabará la huella digital y la firma de dos testigos.

Las siguientes son situaciones especiales en las cuales no firma el paciente:

Paciente circunstancialmente impedido de entender y consentir por razones de su estado de salud.	a) Firmará el familiar, cónyuge o concubino que lo acompañe. b) Si no se encuentra acompañado firmarán dos testigos, uno de los cuales puede ser el médico.
Paciente menor de 18 años	Deberá firmar su padre, madre o tutor.
Paciente declarado legalmente incapaz	Deberá firmar su curador.

En todos los casos se deberá dejar constancia de: **a)** la calidad en que se firma (padre, madre, tutor, familiar, esposo, concubino o testigo), **b)** la imposibilidad del paciente de hacerlo, **c)** siempre deberá firmar el médico tratante.

Nombre/s de quien/es firma/n:

C.I.:

Vínculo con el paciente: Padre /Madre ☐ Tutor ☐ Curador ☐ Testigo ☐

Causa de la imposibilidad: Impedimento circunstancial ☐ Menor de 18 años ☐

Incapacidad legal ☐