



Análisis de sobrevida de las pacientes uruguayas tratadas
con fulvestrant bajo cobertura financiera del Fondo
Nacional de Recursos

2009 - 2022

Autores: Br. Badía Sofía¹, Br. Baliño Camila¹, Br. Banchieri Pablo.¹, Br. Fagundez Juan Carlos¹, Br. Ghiga Santiago¹, Br. Lorier Marcos¹, Asist. Dra. Amarillo Dahiana², Prof. Adj. Dra. Camejo Natalia², Prof. Agr. Dra. Castillo Cecilia ²

Ciclo de Metodología Científica II - 2023. Grupo 1.

¹Ciclo de Metodología Científica II 2023 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

²Departamento de Oncología Clínica - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	5
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGÍA.....	7
5. ASPECTOS ÉTICOS.....	9
6. RESULTADOS	9
7. DISCUSIÓN.....	17
8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	22
9. AGRADECIMIENTOS.....	23
10. REFERENCIAS	24
ANEXOS	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sobrevida global.	11
Figura 2. Sobrevida libre de progresión.	12
Figura 3. Sobrevida global según dosis de fulvestrant recibida.	13
Figura 4. Sobrevida libre de progresión según la dosis de fulvestrant recibida.	13
Figura 5. Sobrevida global según la presencia o no de metástasis hepáticas.....	14
Figura 6. Sobrevida libre de progresión según la presencia o no de metástasis hepáticas.....	14
Figura 7. Sobrevida global según prestador de salud (ASSE, SFA, IAMC).....	15
Figura 8. Sobrevida global según performance status.	16
Figura 9. Sobrevida libre de progresión según performance status.	17

1. RESUMEN

Introducción: esta monografía presenta un estudio analítico longitudinal de la sobrevida de las mujeres tratadas con fulvestrant en el período 2009 - 2022, bajo cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos (FNR). Fue llevada a cabo por estudiantes de sexto año de medicina de la Universidad de la República, Uruguay, en el contexto del curso de Metodología Científica II.

Materiales y métodos: se obtuvo una muestra de 1085 pacientes a partir de las bases de datos del FNR. Para la construcción de las gráficas de sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier, y para su análisis se utilizó el método de Log-Rank. Las variables continuas fueron expresadas en medias con sus desvíos estándar (DE) correspondientes. Se utilizó un intervalo de confianza (IC) de 95% para este estudio y se consideró como significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados: los hallazgos indicaron una edad promedio de 63,7 años en las pacientes. La mediana de sobrevida global (SVG) fue de 16,8 meses, con una sobrevida libre de progresión (SLP) de 6,8 meses. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la dosis de fulvestrant y la SVG: las pacientes tratadas con 500mg tuvieron una mediana de 18,0 meses, superior a los 15,1 meses de aquellas tratadas con 250mg. A los 2 años, la SVG fue de 39,4% para el grupo de 500mg y de 33,1% para el de 250mg, disminuyendo este último a 0% a los 5 años. La mediana de SVG varió también según el prestador de salud: 20,8 meses en ASSE, 21,6 meses en SFA y 16,3 meses en IAMC. Las pacientes con metástasis hepáticas presentaron una mediana de SVG y SLP menores (10,8 y 4,3 meses, respectivamente) comparadas con aquellas sin estas metástasis (18,6 y 7,5 meses, respectivamente). El performance status (PS) al diagnóstico mostró también ser un factor determinante: las pacientes con PS 0 tuvieron una mediana de SVG y SLP de 19,9 y 7,8 meses, respectivamente, mientras que aquellas con PS 2 mostraron los valores más bajos, con 6,1 meses en SVG y 5,0 en SLP.

Conclusiones: este estudio demuestra que una dosis más alta de fulvestrant (500mg) está asociada a una mejor sobrevida en pacientes con cáncer de mama avanzado. Además, factores como el prestador de salud, la presencia de metástasis hepáticas y el PS al diagnóstico influyen significativamente en la sobrevida de estas pacientes.

Palabras claves: cáncer de mama, sobrevida global, sobrevida libre de progresión, receptores hormonales, fulvestrant, vida real.

ABSTRACT:

Introduction: this monograph presents a longitudinal analytical study about survival of women treated with fulvestrant in the period 2009 - 2022, under financial coverage of the National Resource Found (FNR). It was carried by a group of sixth year medicine students from the Universidad de la República, Uruguay, in the context of the course Scientific Methodology II.

Materials and methods: a group of 1085 patients was selected from FNR's database. For the construction of the survival graphics it was used the Kaplan-Meyer method, and the Log-Rank method was used for their analysis. The continuous variables were expressed in means with their respective standard deviations (DE). A confidence interval (IC) of 95% was used for this study and it was considered as significant a p-value < 0.05.

Results: findings showed a mean age of 63,7 years among the patients. The mean overall survival (SVG) was 16,8 months, with a progression-free survival (SLP) of 6,8 months. A statistic significant correlation was observed between dose of fulvestrant and SVG: patients treated with 500mg had a median of 18,0 months, superior to the 15,1 months in those treated with 250mg. After 2 years, SVG was 39,4% for the 500mg group and 33,1% for the 250mg group, decreasing in this last one to 0% after 5 years. The median of SVG also varied according to the health provider: 20,8 months for ASSE, 21,6 months for SFA and 16,3 months for IAMC. Patients with hepatic metastasis had a lower median of SVG and SLP (10,8 and 4,3 months, respectively) compared to those without these metastasis (18,6 and 7,5 months, respectively). Performance Status (SP) at diagnosis also showed to be a determinant factor: patients with PS 0 had an SVG and SLP of 19,9 and 7,8 months, respectively, while those with PS 2 showed the lower values, with 6,1 months of SVG and 5,0 of SLP.

Conclusions: this study shows that a higher dose of fulvestrant (500mg) is associated with a better survival in patients with advanced breast cancer. Furthermore, factors as the health provider, the presence of hepatic metastasis and the PS at the diagnosis significantly influence the survival of these patients.

Key words: breast cancer, overall survival, progression-free survival, hormonal receptors, fulvestrant, real-life.

2. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama tiene la incidencia más alta que cualquier otro tipo de cáncer a nivel mundial, con 2.2 millones de casos nuevos en 2020, siendo el tipo de cáncer con mayor prevalencia. (1)

En Uruguay, el cáncer es una de las principales causas de muerte de la población; siendo el cáncer de mama la principal causa de muerte por cáncer en mujeres.(2)

El FNR cubre el tratamiento con fulvestrant de aquellas pacientes con cáncer de mama hormono sensible, locorregionalmente avanzado irsecable o diseminado a distancia que presenten receptores de estrógeno positivos, HER2 negativos, desde el año 2009.(3)

El fulvestrant es un antagonista puro de los receptores de estrógeno, administrado por vía intramuscular. Tiene afinidad similar al estradiol, y genera *down regulation* del receptor, por lo que reduce la concentración tanto de receptores de estrógeno (ER) como de receptores de progesterona (PR) de manera dependiente de dosis. Es una opción de tratamiento ante pacientes postmenopáusicas que han progresado a inhibidores de la aromatasa (IA), aunque puede utilizarse en premenopáusicas con supresión ovárica.(4)

En el estudio de esta droga, inicialmente se la comparó con IA en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado que progresaron post tamoxifeno (TMX), y se demostró que el fulvestrant a la dosis de 250mg/mes fue al menos igualmente efectivo que el anastrozol, con perfil de toxicidad aceptable. Cabe remarcar que posteriormente se demostró que a dosis mayores era más efectivo.(5)

El estudio fase III (EFFECT) con 693 pacientes comparó exemestano vs fulvestrant (dosis de 250mg) en pacientes que progresaron bajo IA no esteroideos (anastrozol, letrozole o exemestano). Este estudio no mostró diferencia en las respuestas globales (7.4 vs 6.7%). Si se vio beneficio clínico (23.3 vs 18.5%), pero no estadísticamente significativo, sin diferencia en tiempo libre de progresión (3.7 meses en ambos brazos). Tampoco hubo diferencias en términos de sobrevida global. (6)

En el estudio SoFEA 723 pacientes fueron aleatorizadas: 243 fueron asignadas a recibir fulvestrant más anastrozol, 231 a fulvestrant más placebo y 249 a exemestano. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 4,4 meses (IC del 95 % 3,4-5,4) en pacientes asignadas a fulvestrant más anastrozol, 4,8 meses (3,6-5,5) en las asignadas a fulvestrant más placebo y 3.4 meses (3.0-4.6) en las asignadas a exemestano. No se registraron diferencias entre las pacientes asignadas a fulvestrant más anastrozol y fulvestrant más placebo (hazard ratio 1,00, IC del 95 % 0,83-1,21; log-rank p=0,98), o entre las asignadas a fulvestrant más placebo y exemestano (0,95, 0,79-1,14; log-rank p=0,56). (7)

La eficacia del fulvestrant en segunda línea terminó de confirmarse con el aumento de dosis. En el estudio CONFIRM se comparó en segunda línea la administración de 500mg i/m cada 28 días precedido de una dosis carga (500mg i/m: día 1, 14 y 28) vs Fulvestrant a dosis 250mg i/m cada 28 días demostrando prolongar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global con un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida (mediana de 4.1 meses) y reducción del riesgo relativo de muerte del 19 % ($p=0.016$), con seguimiento mediano de 30 meses. El perfil de toxicidad fue similar para ambos tratamientos. Por lo tanto esa se transformó en la dosis estándar en segunda línea. (8)

Si bien no hay un estudio que compare las dosis de 500mg con un IA como el exemestano, por ejemplo, uno podría extrapolar que otorga un mayor beneficio, dado que este último era equivalente a fulvestrant 250mg, pero 500mg demostró ser superior.

Asimismo, más recientemente surgieron estudios que combinan el fulvestrant en segunda línea con inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas, pero no son el objetivo de este trabajo, por lo que no profundizaremos en esta área. (9)

Debido a que los estudios clínicos se realizan con pacientes altamente seleccionados, en condiciones óptimas, los resultados obtenidos en sobrevida y seguridad podrían no ser reproducibles en la práctica clínica habitual, en la que la mayoría de los pacientes presentan una edad más avanzada, un mayor número de comorbilidades y suelen encontrarse en condiciones menos favorables. En consecuencia, podemos cuestionarnos si los resultados obtenidos de los estudios clínicos habrán de reproducirse en la vida real.

En nuestro medio, los únicos datos que se disponen sobre la eficacia del fulvestrant en mujeres tratadas en la práctica clínica habitual son los correspondientes a los obtenidos de un informe realizado por el FNR en el año 2022. Este informe analizó la sobrevida global de 1085 pacientes tratadas con fulvestrant, además de realizar un análisis multivariado de Cox de la sobrevida según protocolo de dosis, edad, sitio metastásico y status de los receptores hormonales.(3)

En el presente trabajo, se utilizó una muestra mayor a la utilizada en aquel estudio. Se analizaron las sobrevidas global y libre de progresión, global y según ciertas características: dosis de fulvestrant recibida, sitio de metástasis, performance status, hábitos, procedencia, etc.

La importancia de este estudio radica en que nos permite conocer y analizar el pronóstico de las pacientes uruguayas, lo que podría arrojar diferencias a lo reportado en estudios clínicos. Asimismo, nos permite conocer los resultados acerca de la eficacia del tratamiento con fulvestrant en la práctica clínica habitual, y brinda información útil a la hora de tomar decisiones sobre las políticas de financiación de las terapias de alto costo.

Se considera importante de igual manera la evaluación de la sobrevida de estas pacientes por parte de un equipo de terceros no pertenecientes al FNR, evitando así un conflicto de interés.

3. OBJETIVOS

1) Objetivo general

Contribuir a conocer las características, la evolución y la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos HER2 negativo, que recibieron fulvestrant bajo cobertura financiera del FNR en el período 2009 - 2022.

2) Objetivos específicos

2.1) Estudiar las características clínico-patológicas y biológicas de las pacientes al diagnóstico: edad, estadio, sitios metastásicos, procedencia, tabaquismo, alcoholismo.

2.2) Evaluar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión de las pacientes con cáncer de mama avanzado tratado con fulvestrant.

2.3) Evaluar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión según la dosis de fulvestrant recibida (250mg vs 500mg).

2.4) Evaluar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión según el sitio de metástasis (visceral o no visceral).

2.5) Evaluar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión según procedencia (residencia en interior del país vs Montevideo, ASSE o institución privada).

4. METODOLOGÍA

Fue realizado un estudio longitudinal analítico. Se creó una tabla con las variables de interés y los datos fueron analizados con el software SPSS 23.

La muestra fue de 1085 pacientes, seleccionadas por conveniencia, siendo las mujeres uruguayas con cáncer de mama locorregionalmente avanzado o diseminado a distancia, RRHH positivos, HER2 negativos, tratadas a través del FNR en el período 2009 - 2022.

Los criterios de inclusión y exclusión al estudio son los mismos que aplica el FNR a la hora de otorgar la medicación.

Criterios de inclusión:

- Enfermedad locorregionalmente avanzada o diseminada a distancia.*
- Receptores estrogénicos y/o progesterona positivos, HER2 negativos.
- Mujeres postmenopáusicas.**
- Performance status (Karnofsky) 1-2.

- Resistencia al tamoxifeno y/o inhibidores de la aromatasas.
- Haber firmado el consentimiento informado para el uso anónimo de los datos que surjan del formulario de solicitud del fulvestrant.

Criterios de exclusión:

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida.
- Metástasis en el SNC no controlada con tratamientos previos (cirugía, radioterapia, quimioterapia, radiocirugía, u otras opciones terapéuticas).
- Enfermedades psiquiátricas severas.
- Drogodependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

La fuente de información y la recolección de los datos fue a partir de la base de datos del FNR (fuente secundaria), anonimizada. Variables analizadas:

- Fecha de diagnóstico
- Fecha de fallecimiento
- Fecha de primera dosis
- Fecha de última dosis
- Dosis de fulvestrant recibida
- Estadío al diagnóstico
- Sitios de metástasis
- Edad
- Procedencia
- Institución de asistencia médica colectiva donde se atiende el paciente
- Tabaquismo
- Alcoholismo

Para evaluar curvas de supervivencia se usó el método de Kaplan Meyer, evaluando las diferencias con el test de Log-Rank. Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos con valores de $p < 0,05$ (con test de dos colas).

*A pesar de que los criterios de inclusión del FNR especifican que debe haber enfermedad avanzada, en la base de datos recibida se incluyeron 14 pacientes con estadíos I y II, los cuales formaron parte del estudio.

** A pesar de los criterios de inclusión, en la base de datos se incluyen un total de 13 hombres, los

Este trabajo se presentó en el comité de ética del Hospital de Clínicas. Las pacientes que participaron fueron las que firmaron el consentimiento informado para que sus datos puedan ser utilizados en estudios de investigación, proporcionado por el FNR al momento de solicitar la medicación.

En este trabajo, se entiende como sobrevida global al tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la fecha de fallecimiento. Como sobrevida libre de progresión se entiende al tiempo transcurrido entre la primera y la última dosis de fulvestrant recibida. Solo se incluyeron pacientes que tenían al menos una segunda dosis recibida.

5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se adhirió a estrictas normas éticas. No se identificaron conflictos de interés relacionados con el equipo de investigación o con el Fondo Nacional de Recursos (FNR). Además, todas las pacientes incluidas en el estudio firmaron un consentimiento informado, proporcionado por el FNR, para el uso de sus datos en la investigación. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, garantizando la conformidad con los estándares éticos vigentes.

6. RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de la muestra: Se evaluaron 1085 pacientes que recibieron fulvestrant financiado por el FNR desde enero de 2009 hasta diciembre de 2022. De estos, 1072 (98.8%) eran mujeres y 13 (1.2%) eran hombres, con una edad media de 63.66 años. La distribución geográfica de los pacientes fue: Montevideo 556 (51.2%), Canelones 178 (16.4%), y el resto del país 351 (32.4%). Entre los 1057 pacientes con datos de estadio disponibles, la mayoría se encontraba en el estadio IV al diagnóstico (1031 pacientes, 97.5%). El resto de los datos se muestran en la tabla 1.

Receptores hormonales y metástasis: La mayoría de los pacientes eran receptores de estrógenos positivos (903 pacientes, 83.2%) y receptores de progesterona positivos (764 pacientes, 70.4%). En cuanto a la presencia de metástasis, se observó que 850 pacientes (78.3%) presentaron metástasis óseas, 257 (23.7%) presentaron metástasis pulmonares, y 190 (17,5%) metástasis hepáticas. Metástasis óseas exclusivas se encontraron en 545 pacientes (50.2%).

		NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
EDAD	< 65	553	51
	> = 65	532	49
SEXO	Masculino	13	1,2
	Femenino	1072	98,8
PROCEDENCIA	Montevideo	556	51,2
	Canelones	178	16,4
	Rest. Int.	351	32,4
ESTADIO*	I	6	0,6
	II	8	0,7
	III	12	1,1
	IV	1031	95
	Sin dato	28	2,6
RECEPTORES E	Positivos	903	83,2
	Negativos	27	2,5
	Sin dato	155	14,3
RECEPTORES P	Positivos	764	70,4
	Negativos	134	12,4
	Sin dato	187	17,2
METÁSTASIS	Óseas	850	78,3
	Pulmonares	257	23,7
	Hepáticas	190	17,5
HÁBITOS	Tabaquismo	53	4,9
	Alcoholismo	2	0,2
PERFORMANCE***	0	692	63,8
	1	243	22,4

	2	19	1,8
	Sin dato	131	12
DOSIS FULVESTRANT	250mg	349	32,2
	500mg	736	67,8

Tabla 1. Características clínico-patológicas y biológicas de las pacientes. *Estadio al diagnóstico de la enfermedad. **Patologías presentes al momento del diagnóstico. ***Según el Performance Status de Karnofsky. Receptores E: receptores estrogénicos; Receptores P: receptores de progesterona

Hábitos de vida: Se identificaron 53 pacientes (4.9%) tabaquistas y 2 (0,2%) alcoholistas dentro de la muestra estudiada.

Sobrevida global (SVG) y libre de progresión (SLP): La media de SVG en el total de pacientes fue de 24.1 meses (DE 0.8), con una mediana de 16.8 meses (DE 0.7). La SVG a los 2 años fue del 37.5%, disminuyendo a 7% a los 5 años y a 0.9% a los 10 años (figura 1). La media de SLP fue de 13.5 meses (DE 0.7), con una mediana de 6.8 meses (DE 0.3). La SLP a los 2 años fue del 13.4%, disminuyendo a 4% a los 5 años y a 0.7% a los 10 años (figura 2).

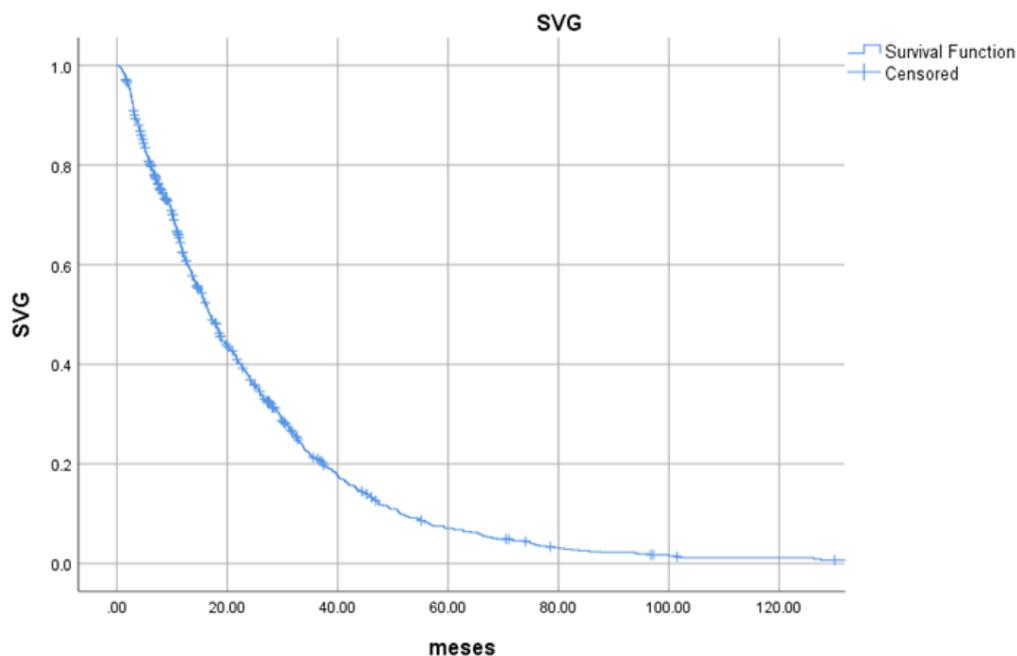


Figura 1. Sobrevida global.

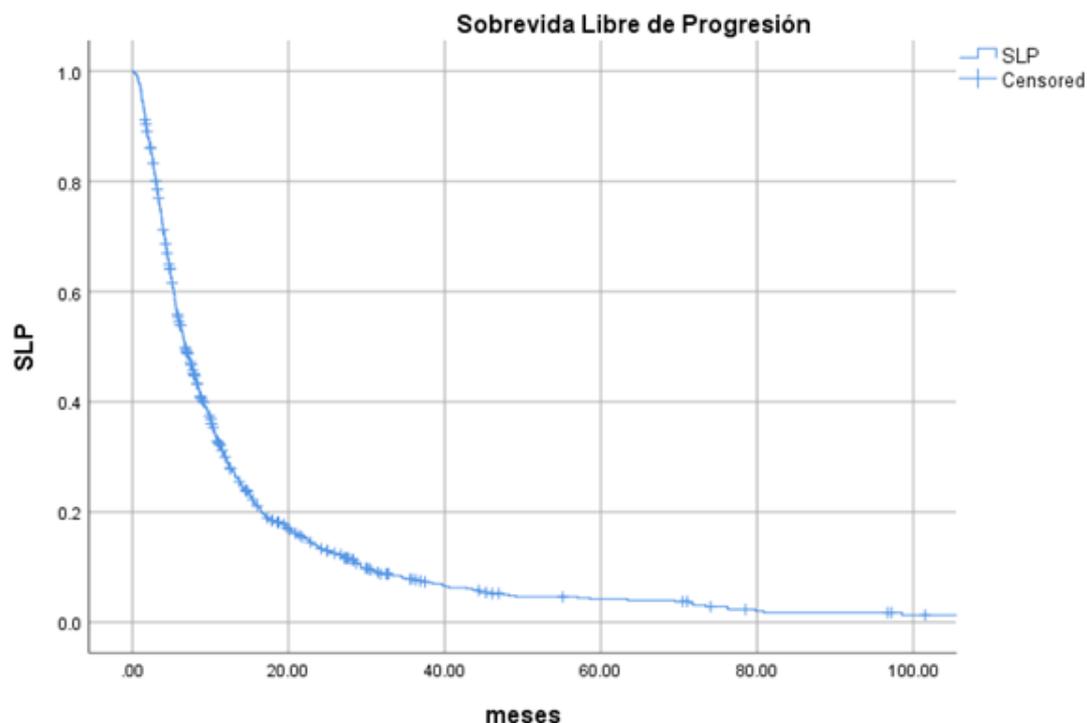


Figura 2. Sobrevida libre de progresión.

Impacto de las variables en la sobrevida global y libre de progresión:

Influencia de la dosis de fulvestrant: Se encontró una diferencia significativa en la SVG según la dosis de fulvestrant recibida ($p = 0.01$). En el grupo de 250mg, la media de SVG fue de 18.1 meses (DE 0.8) y la mediana de 15.1 meses (DE 1.4), mientras que en el grupo de 500mg, la media fue de 27.7 meses (DE 1.2) y la mediana de 18.0 meses (DE 1.0) (figura 3). No hubo diferencias significativas ($p=0.059$) en la SLP entre los grupos de 250mg y 500mg, siendo las medianas de 5,9 (DE 0,33) versus 7,52 (DE 0,38) meses respectivamente.(figura 4).

Metástasis Hepáticas: La presencia de metástasis hepáticas tuvo un impacto significativo tanto en la SVG como en la SLP. Los pacientes con metástasis hepáticas mostraron una media de SVG de 16.7 meses (DE 1.5) y una mediana de 10.8 meses (DE 0.7), notablemente menor en comparación con una media de 25.7 meses (DE 0.9) y una mediana de 18.6 meses (DE 0.9) en pacientes sin estas metástasis ($p < 0.001$) (figura 5). De manera similar, la SLP fue significativamente menor en pacientes con metástasis hepáticas, destacando la relevancia de este tipo de metástasis en la progresión del cáncer (figura 6).

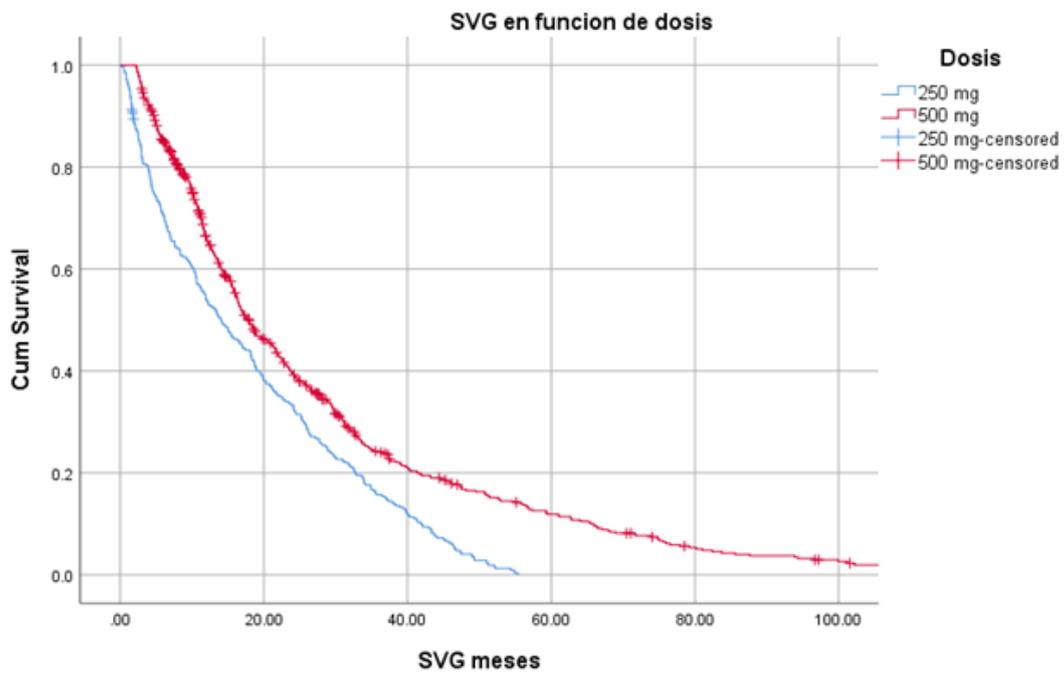


Figura 3. Sobrevida global según dosis de fulvestrant recibida.

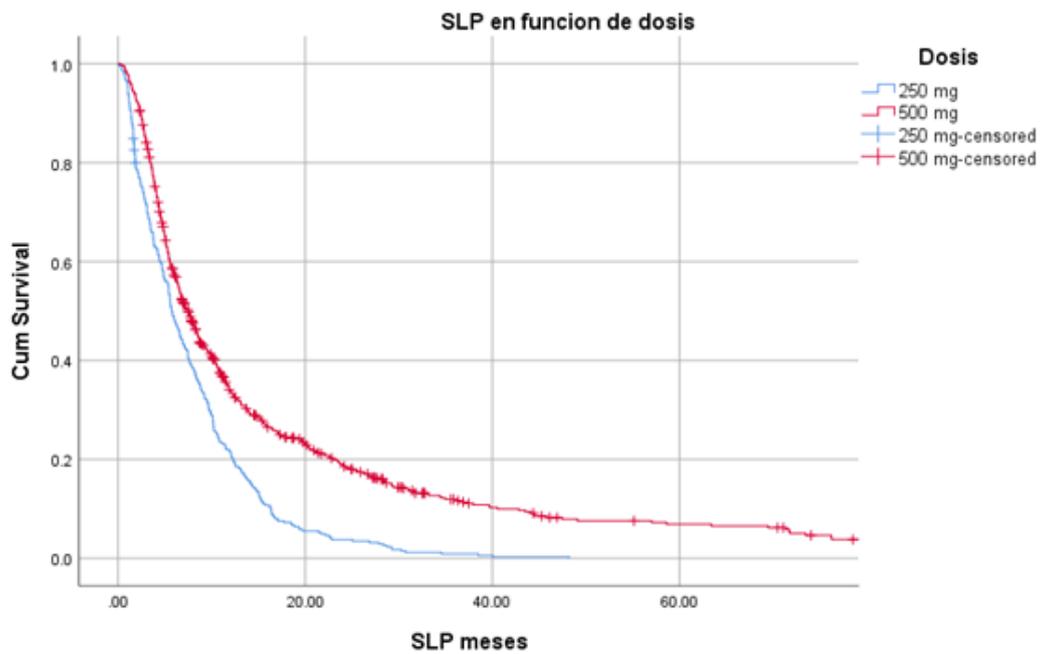


Figura 4. Sobrevida libre de progresión según la dosis de fulvestrant recibida.

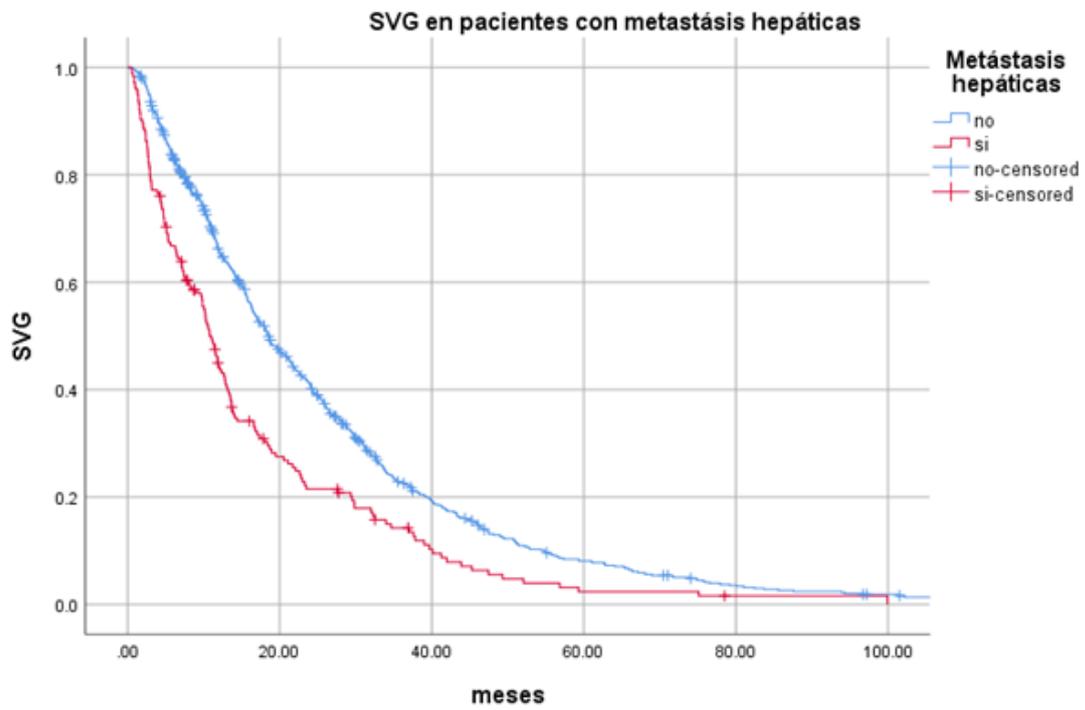


Figura 5. Sobrevida global según la presencia o no de metástasis hepáticas.

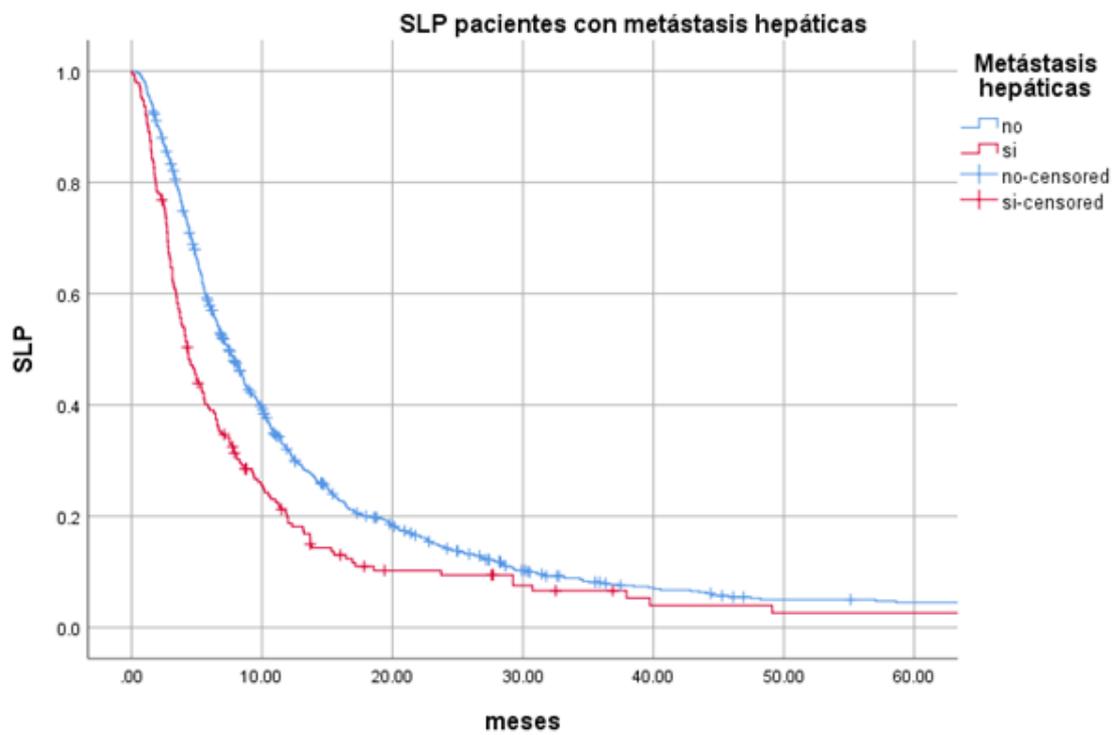


Figura 6. Sobrevida libre de progresión según la presencia o no de metástasis hepáticas.

Metástasis Pulmonares y Óseas Exclusivas: En contraste, no se observaron diferencias significativas en la mediana de SVG entre los pacientes con y sin metástasis pulmonares ($p=0.3$) (anexo 1), así como tampoco entre aquellos con y sin metástasis óseas exclusivas ($p = 0.7$) (anexo 2). Este patrón se mantuvo en términos de la SLP, donde tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin metástasis en sitios pulmonares ($p = 0.9$) (anexo 3) ni en aquellos con y sin metástasis óseas exclusivas ($p = 0.6$) (anexos 4).

Influencia del prestador de salud: Se encontraron diferencias significativas en la SVG según el prestador de salud ($p = 0.02$), siendo mayor en pacientes atendidos por SFA y ASSE en comparación con IAMC (figura 7). En cambio, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.55$) entre los prestadores de salud en la SLP (anexo 5).

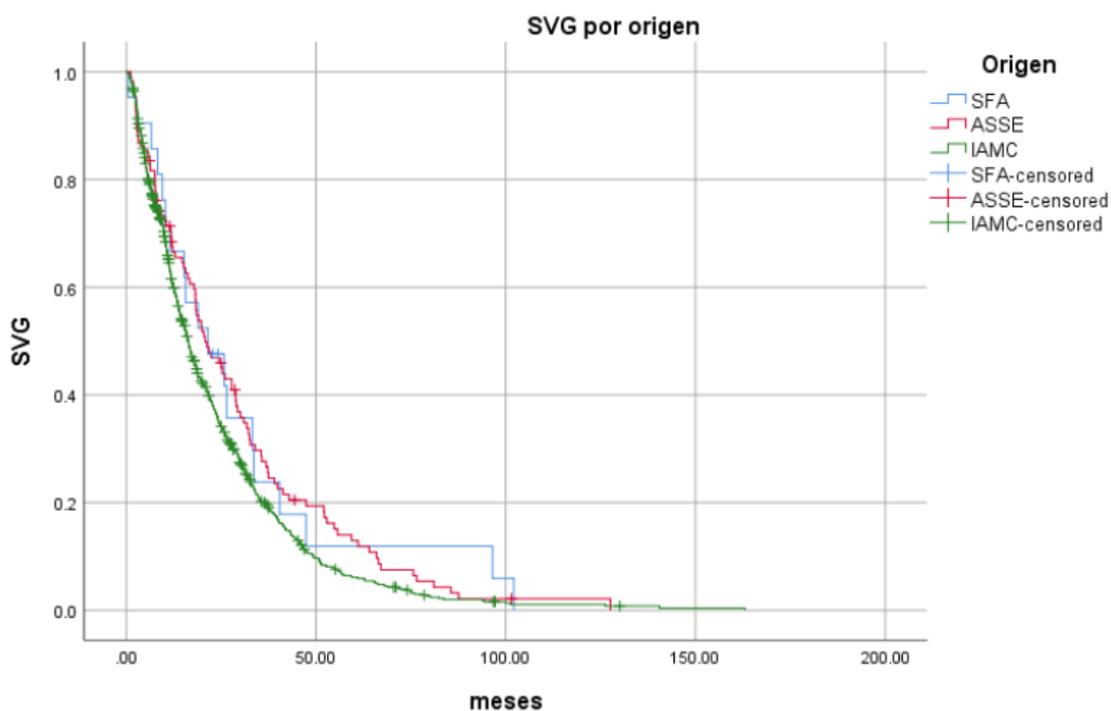


Figura 7. Sobrevida global según prestador de salud (ASSE, SFA, IAMC).

Influencia del Performance Status (PS): La evaluación del impacto del Performance Status (PS) en la sobrevida de los pacientes reveló diferencias significativas tanto en la SVG como en la SLP.

Sobrevida Global (SVG) según PS:

PS 0: La media de SVG fue de 26.8 meses (DE 1.1), con una mediana de 19.9 meses (DE 1.0).

PS 1: La media de SVG se redujo a 18.7 meses (DE 1.5) y la mediana a 11.3 meses (DE 1.2).

PS 2: La media de SVG fue aún menor, con 14.2 meses (DE 4.6) y una mediana de 6.1 meses (DE 6.2).

Significancia Estadística: Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SVG entre estos grupos ($p < 0.0001$) (figura 8).

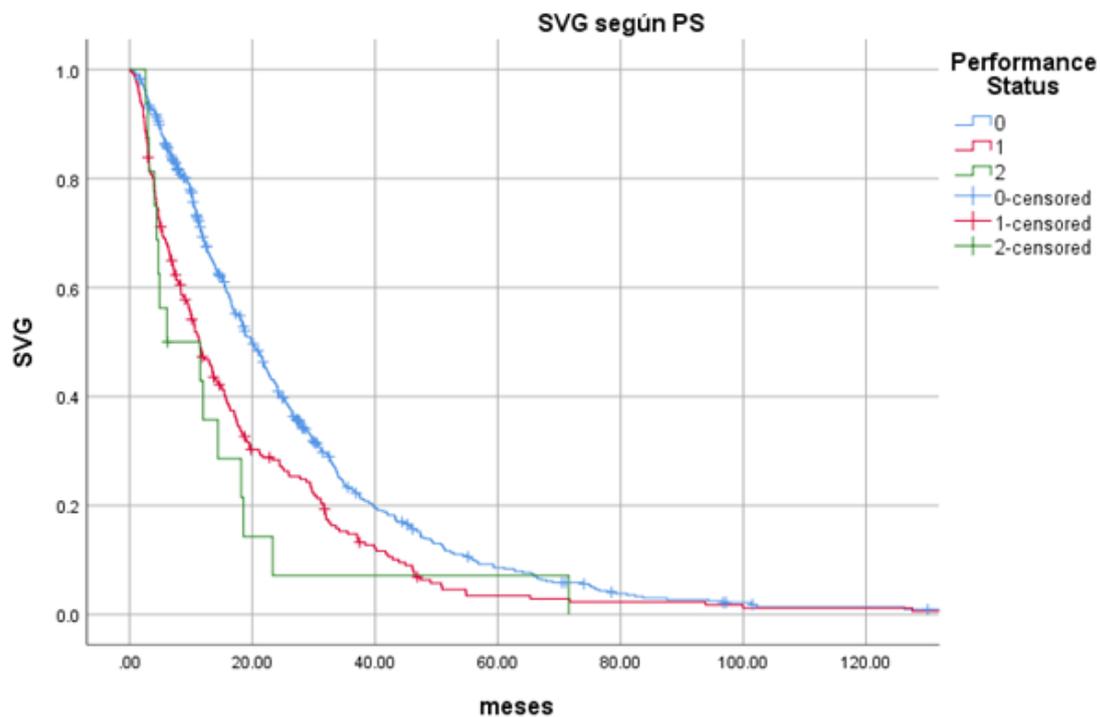


Figura 8. Sobrevida global según performance status.

Sobrevida Libre de Progresión (SLP) según PS:

PS 0: La media de SLP fue de 14.9 meses (DE 1) y la mediana de 7.7 meses (DE 0.4).

PS 1: La media de SLP fue de 10.7 meses (DE 1.2) y la mediana de 5.5 meses (DE 0.4).

PS 2: La media de SLP fue de 13.9 meses (DE 5.4) y la mediana de 5.0 meses (DE 0.7).

Significancia Estadística: Estas diferencias en la SLP también fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) (figura 8).

Estos resultados subrayan la importancia del Performance Status al diagnóstico como un indicador clave del pronóstico de los pacientes con cáncer de mama avanzado tratados con fulvestrant.

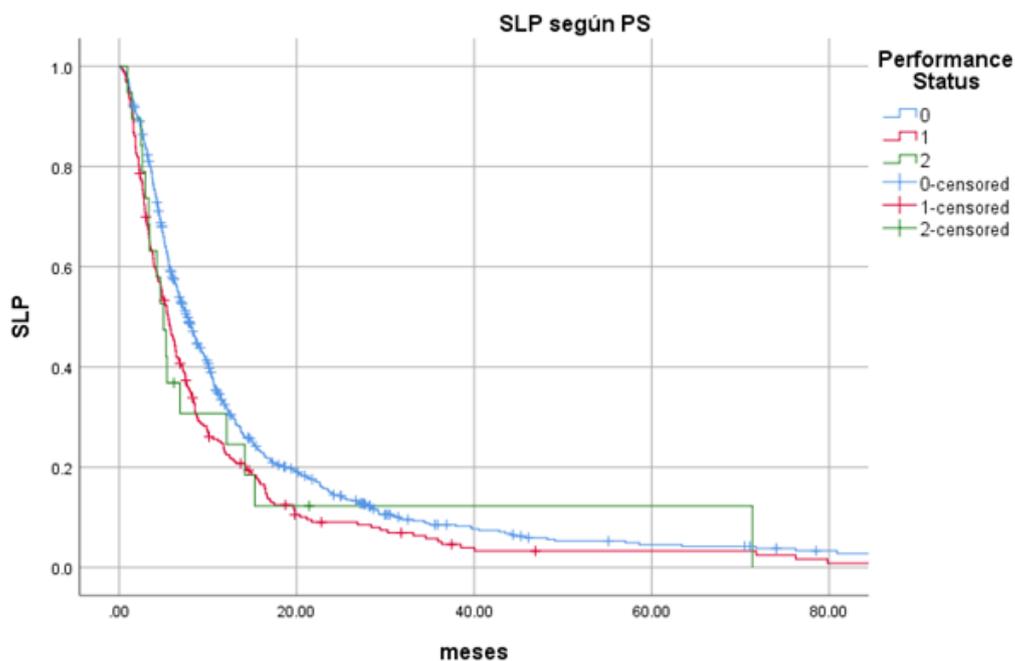


Figura 9. Sobrevida libre de progresión según performance status.

7. DISCUSIÓN

Este estudio analítico longitudinal se centró en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama avanzado (estadios III irresecables y IV) tratados con fulvestrant, basándose en datos proporcionados por el Fondo Nacional de Recursos.

De acuerdo al artículo de revisión “Cáncer: Magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos”, se registró que entre el periodo 2009-2013 se diagnosticaron 8669 casos, de los cuales 3528 (40,7%) presentaban RRHH + y 897 (10,34%) casos con HER2+. De acuerdo al estadio se vio en un 47.5% estadio I; 23.09% estadio II; 20.04% estadio III y un 9.02% en estadio IV.

Según lo reportado previamente en el país la mediana de edad fue 55 años (10), en nuestro estudio la mediana de edad fue 63,66 años, creemos que la diferencia observada puede deberse a que los pacientes con RRHH+/HER2- presentan mayor edad en comparación con triple negativo y HER2+. (11)

Segun el FNR en el “Informe de evaluación del tratamiento del cáncer de mama avanzado”, la media de edad para pacientes RRHH+/HER2- es 64.3 años (3), próximo a nuestro resultado de media (63.66 años) resultado que puede explicarse por la población que se tomó en

consideración en el estudio realizado por el FNR. En nuestro estudio se incluyó una cohorte única de 1085 pacientes, de los cuales la mayoría eran mujeres (98.8%), con una minoría de hombres (1.2%).

La mediana de SVG fue de 16,8 meses (DE 0,7) y la mediana de SLP de 6,8 meses (DE 0,3), siendo estos resultados inferiores a los reportados en el estudio pivotal CONFIRM (8) donde las medianas de SVG y de SVLP fueron de 25,1 vs 22,8 meses. Estos resultados son similares a los evidenciados en otros estudios de la vida real. Por ejemplo, un estudio en una localidad canadiense publicado en 2021 mostró que en las pacientes que recibían fulvestrant en segunda línea la mediana de SLP fue de 6 meses, y la de SVG de 16 meses (12).

Otro estudio presentado a modo de resumen en el congreso de cáncer de mama de San Antonio en el año 2019 mostró un tiempo a la discontinuación del tratamiento con fulvestrant monoterapia en segunda línea de 4 meses en pacientes de vida real, también similar a lo visto en nuestro estudio (13).

Sin embargo, una limitación crítica de nuestro estudio es la falta de información sobre los tratamientos recibidos tras la progresión de la enfermedad, lo cual es esencial para evaluar completamente la eficacia del fulvestrant y otras terapias. Esta carencia de datos impide una interpretación completa del impacto de los tratamientos y subraya la necesidad de investigaciones más detalladas para comprender las dinámicas subyacentes que influyen en la sobrevida de los pacientes.

Contrariamente a nuestras expectativas iniciales, no se encontraron diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión (SLP) entre pacientes de diferentes centros de asistencia (ASSE vs asistencia privada), aunque sí se observaron diferencias en la sobrevida global (SVG). Curiosamente, la SVG fue mayor en pacientes de ASSE, un hallazgo inesperado dado que se anticipaba una mayor SLP y SVG en pacientes de asistencia privada debido a una mejor accesibilidad y adherencia al tratamiento. La observación de una mayor SVG en pacientes de ASSE frente a las de instituciones privadas puede deberse a varios factores clave. Primero, las diferencias en la selección y características de los pacientes entre ASSE y las instituciones privadas podrían influir en los resultados de sobrevida, con una posible mayor diversidad y representación de etapas tempranas del cáncer en ASSE. Además, el acceso más uniforme a la atención y tratamiento en ASSE podría resultar en una mejor adherencia y continuidad del tratamiento.

La falta de diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión (SLP) entre pacientes con cáncer de mama avanzado de diferentes regiones geográficas en Uruguay (Montevideo,

Canelones y el resto del interior) creemos que es un hallazgo importante. Sugiere que otros factores, más allá de la ubicación geográfica, pueden ser más determinantes en la progresión de la enfermedad. Esto incluye la uniformidad en la calidad del tratamiento y acceso a la atención médica en todo el país, así como la posible homogeneidad en las prácticas de tratamiento y seguimiento en diferentes regiones.

Además, la observación podría indicar que las disparidades en la atención médica no son tan pronunciadas entre regiones urbanas y rurales como se esperaba. Esta constatación resalta la importancia de considerar una gama más amplia de factores socioeconómicos y clínicos en el análisis de la SLP en pacientes con cáncer de mama avanzado.

Este fenómeno también podría atribuirse a la descentralización efectiva del sistema de salud y a las iniciativas educativas en el país. Estas estrategias han podido garantizar un acceso uniforme y equitativo a servicios de salud de calidad y han fomentado una mayor conciencia y detección temprana del cáncer de mama. La uniformidad en la calidad del tratamiento y en las prácticas de seguimiento a lo largo del país, así como una menor disparidad en la atención médica entre zonas urbanas y rurales, sugieren que factores como la descentralización y la educación son cruciales en la homogeneización de los resultados del tratamiento del cáncer de mama en Uruguay.

Por otro lado se analizó la eficacia del fulvestrant en sus diferentes dosis 250mg / 500mg, cómo se lleva a cabo en el estudio CONFIRM (8). Este es un ensayo clínico aleatorizado (ECA), controlado por placebo, fase III, doble ciego, que evaluó distintas dosis del tratamiento con fulvestrant: la dosis autorizada hasta el 2010, de 250mg, es decir 250 mg cada 28 días vs fulvestrant 500 mg cada 28 días en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, RH+, HER2-, previamente tratadas con terapia endocrina. Luego de un seguimiento de 18 meses, la SLP fue superior para el fulvestrant 500 mg, siendo las medianas de 6.5 meses para el grupo de 500 mg y 5.5 meses para las que fueron tratadas con fulvestrant 250 mg, con un HR= 0.80 y una p de 0,006. En nuestro estudio las diferencias no fueron estadísticamente significativas en cuanto a la SVLP, pero numéricamente la mediana de las pacientes que recibieron 500 mg fue superior (7,5 meses versus 5.9 meses). Creemos que este resultado es importante, dado que nuestra población presenta valores similares a los del ensayo pivotal, a pesar de ser un estudio en vida real, más allá de que no se alcanzó la significancia estadística.

En cuanto a la SG, se vio una diferencia significativa tanto en el estudio CONFIRM, como en nuestro caso.

Si se considera la SG para las pacientes tratadas con las distintas dosis utilizadas, en este caso tanto en nuestros análisis como en el CONFIRM si se vieron resultados con diferencias significativas con un valor $p = 0.01$. En el estudio CONFIRM las medianas de SVG fueron de 25,1 vs 22,8 meses (casi 3 meses superior) para fulvestrant 500 mg y 250 mg respectivamente (HR=0.84; $p=0.091$) mientras que en nuestro estudio las medianas fueron de 18 vs 15 meses respectivamente. Si bien numéricamente nuestra mediana es inferior a la del CONFIRM, la diferencia global es similar. Como mencionamos previamente la vida real puede no reflejar la situación de los ensayos clínicos debido a la cuidadosa selección de los pacientes en estos estudios. Además, muchas veces son realizados en poblaciones no hispanas, y en consecuencia, sus resultados no reflejan totalmente las situaciones clínicas reales de todos los países, por ejemplo el nuestro. Nuestro hallazgo de diferencia significativa es de gran importancia, dado que muestra diferencias entre ambos esquemas de dosis en pacientes de vida real.

Adicionalmente, en nuestro estudio se vio que las pacientes con mayor Performance Status presentaban peores resultados en SVG, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, siendo de 26, 8 meses en PS de 0, 14 con PS de 1 y solo 6 en PS 2. En los ensayos clínicos la enorme mayoría de las pacientes tiene PS de 0 o 1, lo cual podría estar explicando la mediana de SVG numéricamente menor que vimos en ambos grupos de dosis en nuestro estudio en comparación con el CONFIRM.

En nuestro estudio, se evaluó el impacto de distintos tipos de metástasis en la SLP de pacientes tratadas con fulvestrant. Los resultados, detallados en la tabla 5 del anexo, indican que la presencia de metástasis óseas, óseas exclusivas o pulmonares no tuvo un impacto significativo en la SLP. Muchas veces, en la práctica oncológica diaria, se maneja el concepto de que son las pacientes con metástasis óseas exclusivas las que más se benefician con hormonoterapia. Esto no se plantea actualmente, que se asocia el ribociclib a la hormonoterapia de primera línea, viéndose el beneficio tanto en pacientes con metástasis óseas como viscerales (sobre todo pulmonares y ganglionares que son muy frecuentes en las mujeres con cáncer de mama RRHH+, HER2-). (14) Nuestro estudio en cierta medida apoya estos resultados, dado que la diferencia del efecto del fulvestrant entre pacientes con metástasis óseas exclusivas y aquellas con metástasis en otros sitios fue similar.

Sin embargo, se observaron diferencias notables en pacientes con metástasis hepáticas. En comparación con aquellas sin metástasis hepáticas, las pacientes que presentaban este tipo de metástasis al iniciar el tratamiento con fulvestrant mostraron una SLP y una SVG significativamente menores. Estos hallazgos resaltan que la presencia de metástasis hepáticas

es un factor adverso en la evolución y pronóstico de pacientes con cáncer de mama avanzado bajo tratamiento con fulvestrant. La mayoría de la mortalidad asociada al CM se debe a la propagación metastásica a distancia. La metástasis hepáticas está descrito que conllevan a un pronóstico desfavorable (15). Cabe destacar además que en el CONFIRM las pacientes con metástasis hepáticas extensas eran excluidas. (8) Desconocemos la carga de enfermedad hepática de nuestras pacientes dado que no es un requisito en la solicitud del FNR. Quizás este estudio podría generar la hipótesis que ante la presencia de carga metastásica hepática importante, la hormonoterapia exclusiva podría no ser la mejor opción. De hecho al día de hoy sabemos que su asociación con inhibidores de CDK 4/6 mejora sustancialmente el pronóstico sobre todo en pacientes con metástasis viscerales. (14)

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio se destacan: el tamaño de la muestra, se incluyeron un número considerable de pacientes (1085), lo que proporciona una base de datos robusta para el análisis y aumenta la fiabilidad de los resultados así como un largo período de seguimiento.

Además se incluyeron pacientes de la vida lo que constituye una fortaleza clave, ya que refleja una variedad más amplia de situaciones clínicas que los ensayos controlados. Esto permite una mejor generalización de los resultados a la población general, proporcionando “insights” valiosos sobre la efectividad del fulvestrant en un contexto práctico y diverso de pacientes con diferentes comorbilidades y tratamientos. Estos hallazgos son especialmente relevantes para la toma de decisiones en la práctica médica y la política de salud pública.

Dentro de las limitaciones se destacan: la dependencia de una base de datos secundaria, en este sentido nuestra investigación se basó exclusivamente en los datos proporcionados por el FNR. Esto implica una limitación inherente, dado que sólo se pudo acceder a la información que el FNR decidió registrar y compartir. Por tanto, los resultados pueden estar sesgados por las particularidades de esta base de datos.

Además no contamos con datos sobre la presencia de metástasis del SNC. No disponemos de información sobre metástasis en el SNC aunque, sí contamos con datos de otros sitios de metástasis, como los óseos, pulmonares y hepáticos. Esta falta de información puede influir en la comprensión completa de la progresión de la enfermedad en la población estudiada.

También existen limitaciones en la interpretación de SLP. Una desventaja significativa es la ausencia de detalles sobre las razones por las cuales las pacientes dejaron de recibir fulvestrant. Aunque asumimos que la progresión de la enfermedad es la causa principal, existe el sesgo potencial relacionado con pacientes que podrían haberse perdido en el seguimiento o haber

discontinuado el tratamiento por otros motivos. Por último, como ya se mencionó, no contamos con información sobre las terapias posteriores al fulvestrant, lo cual impide un análisis completo de la eficacia de los tratamientos.

8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Importancia del estudio y contexto internacional:

Este estudio representa el primer análisis exhaustivo en América Latina, específicamente en Uruguay, sobre mujeres diagnosticadas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (RRHH+) y HER2 negativo tratadas con fulvestrant. Con un gran número de pacientes y un seguimiento prolongado, el estudio proporciona una visión valiosa sobre los resultados y el pronóstico de nuestras pacientes en la práctica clínica habitual. Esta investigación es especialmente relevante para países de ingresos bajos o medios, donde la gestión eficiente de los recursos financieros es crucial. Al comparar nuestros resultados con los datos internacionales, el estudio ofrece información clave para médicos, pacientes y responsables políticos involucrados en la financiación del cuidado de la salud.

Conclusiones y futuras direcciones de investigación:

Eficacia de fulvestrant en diferentes dosificaciones: Hemos encontrado que los pacientes tratados con una dosis de 500 mg de fulvestrant mostraron una sobrevida global (SG) superior en comparación con aquellos que recibieron 250 mg. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión (SLP) entre estas dos dosificaciones, un hallazgo clave para la optimización del tratamiento en cáncer de mama avanzado.

Influencia de la procedencia geográfica: Contrario a las hipótesis previas, la procedencia geográfica (Montevideo frente al resto del país) no influyó significativamente en la SLP ni en la SG de los pacientes. Este resultado sugiere una efectividad homogénea del tratamiento a través de las distintas regiones geográficas de Uruguay.

Comparación entre atención en ASSE y sector privado: De manera inesperada, los pacientes atendidos bajo el sistema de salud pública de ASSE presentaron una SG mayor en comparación con aquellos en el sector privado, reflejando la eficiencia y calidad de la atención médica proporcionada en el sistema público.

Rol de los receptores hormonales: No se encontraron diferencias en la respuesta al fulvestrant basadas en el estado de los receptores hormonales (positivos o negativos), lo que indica una efectividad similar del fármaco independientemente del perfil hormonal.

Impacto de la metástasis hepática: Los pacientes con metástasis hepática al inicio del tratamiento experimentaron una menor SLP, resaltando la necesidad de estrategias terapéuticas específicas para este subgrupo de pacientes.

Metástasis óseas y sobrevida: A diferencia de las expectativas comunes, las metástasis óseas no se asociaron con una disminución significativa en la sobrevida de los pacientes, un hallazgo que desafía las percepciones actuales sobre su impacto pronóstico.

Futuras direcciones de investigación: Los resultados de este estudio abren varias líneas de investigación futura, incluyendo la necesidad de evaluar la relación entre la SG y la SLP con el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, así como realizar un análisis exhaustivo de la sobrevida en relación con la presencia de metástasis óseas y otros factores clínicos. Limitaciones de tiempo impidieron abordar estos aspectos en el presente estudio, resaltando la necesidad de investigaciones más amplias para comprender integralmente la dinámica del cáncer de mama avanzado.

9. AGRADECIMIENTOS

Queremos dar nuestros agradecimientos a la cátedra de oncología del Hospital de Clínicas.

Agradecerle enormemente a nuestras tutoras: la Prof. Adj. Dra. Natalia Camejo y la Asist. Dra. Dahiana Amarillo por brindarnos su tiempo y su compromiso con la investigación.

Agradecerle al FNR que nos dio la posibilidad de realizar el estudio y por concedernos el permiso de utilizar su base de datos, permitiendo así la investigación.

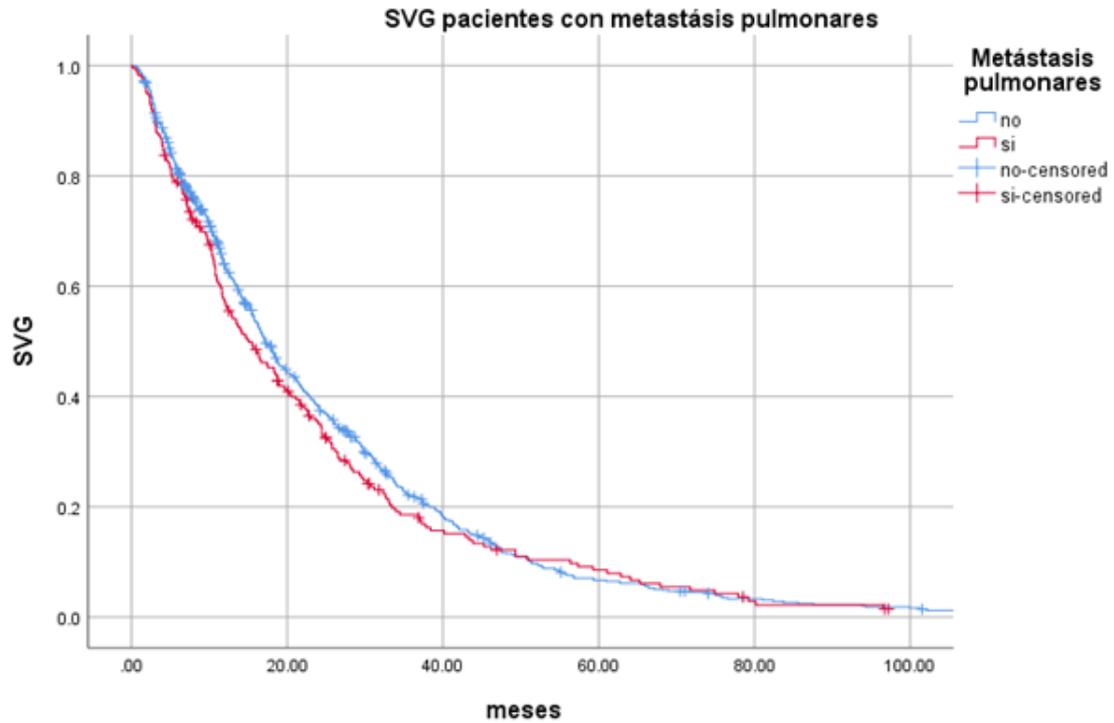
Agradecimiento al departamento de Métodos Cuantitativos (Facultad de Medicina, UdelaR) por su ayuda en el análisis de los datos, y a la Unidad Académica de Bioética (Facultad de Medicina, UdelaR) por su apoyo en las cuestiones éticas de la investigación.

Un agradecimiento especial al Ing. Manuel Padin, quien ayudó a codificar la tabla de datos.

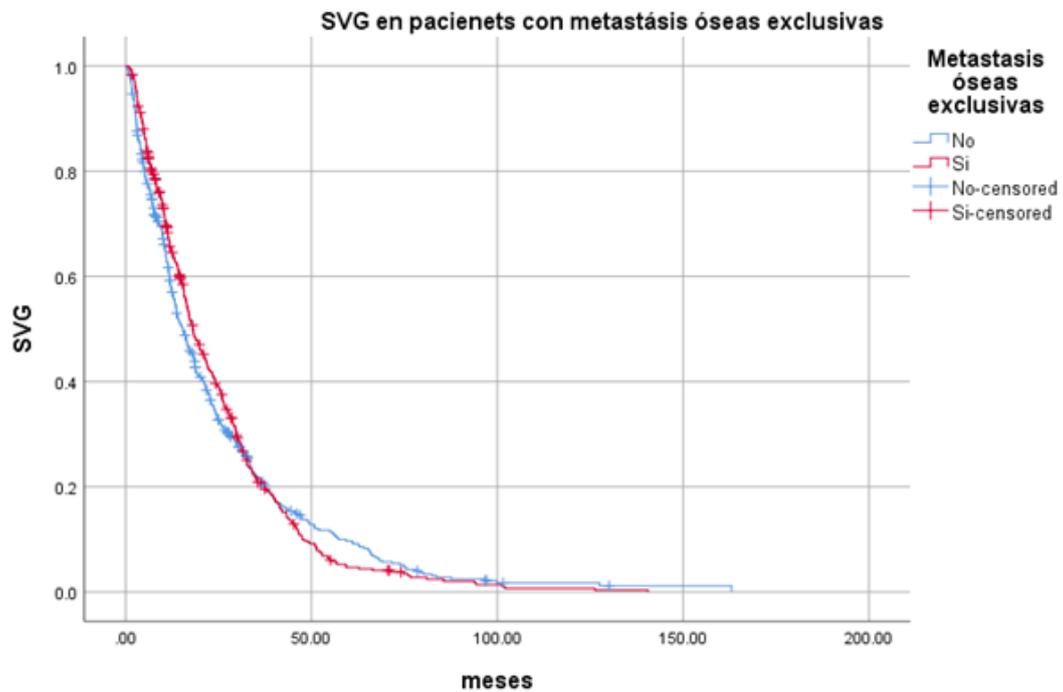
10. REFERENCIAS

1. OMS. Cáncer de mama [Internet]. 2021 mar. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. SITUACION EPIDEMIOLOGICA DEL URUGUAY EN RELACION AL CANCER [Internet]. 2022 may p. 3-7. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/aucdocumento.aspx?311,1465>
3. Dra Piñeiro N. et al. Informe de evaluación del tratamiento del cáncer de mama avanzado. Uruguay: Fondo Nacional de Recursos; 2022.
4. Nathan MR, Schmid P. A Review of Fulvestrant in Breast Cancer. *Oncol Ther.* junio de 2017;5(1):17-29.
5. Mauriac L, Pippen JE, Quaresma Albano J, Gertler SZ, Osborne CK. Fulvestrant (Faslodex™) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. *Eur J Cancer.* junio de 2003;39(9):1228-33.
6. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared With Exemestane After Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, Advanced Breast Cancer: Results From EFECT. *J Clin Oncol.* 1 de abril de 2008;26(10):1664-70.
7. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* septiembre de 2013;14(10):989-98.
8. Leo AD, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final Overall Survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the Randomized CONFIRM Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 de enero de 2014;106(1):djt337-djt337.
9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 6 de febrero de 2020;382(6):514-24.
10. Dra. Castillo C. et al. Análisis de sobrevida según perfil biológico de pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Méd Urug.* 2012;28(4):241-9.
11. DeVita T. Principles & Practice of Oncology. 11°. Wolters Kluwer; 2019.
12. Andrahennadi S, Sami A, Haider K, Chalchal HI, Le D, Ahmed O, et al. Efficacy of Fulvestrant in Women with Hormone-Resistant Metastatic Breast Cancer (mBC): A Canadian Province Experience. *Cancers (Basel).* 19 de agosto de 2021;13(16).
13. P Luhn, C O'Hear, TG Ton, T Sanglier, A Hsieh, D Oliveri, et al. Abstract P4-13-08: Time to treatment discontinuation of second-line fulvestrant monotherapy for HR+/HER2– metastatic breast cancer in the real-world setting. *Cancer Res* [Internet]. 15 de febrero de 2019;79(4). Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P4-13-08>
14. P. Neven, P. A. Fasching, S. Chia, G. Jerusalem, M. De Laurentiis, S.-A. Im, et al. Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2– advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant. *Breast Cancer Research.* 2023;25(103).
15. Breast cancer liver metastasis: current and future treatment approaches. *Clinical & Experimental Metastasis.* 30 de septiembre de 2020;38(3):263-77.

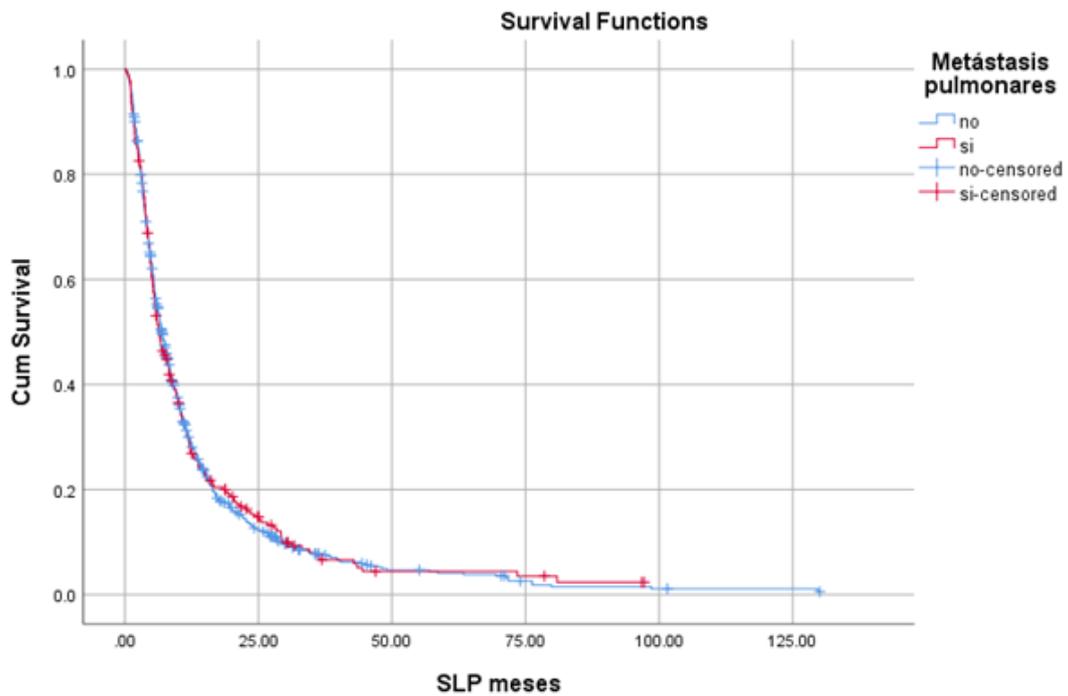
ANEXOS



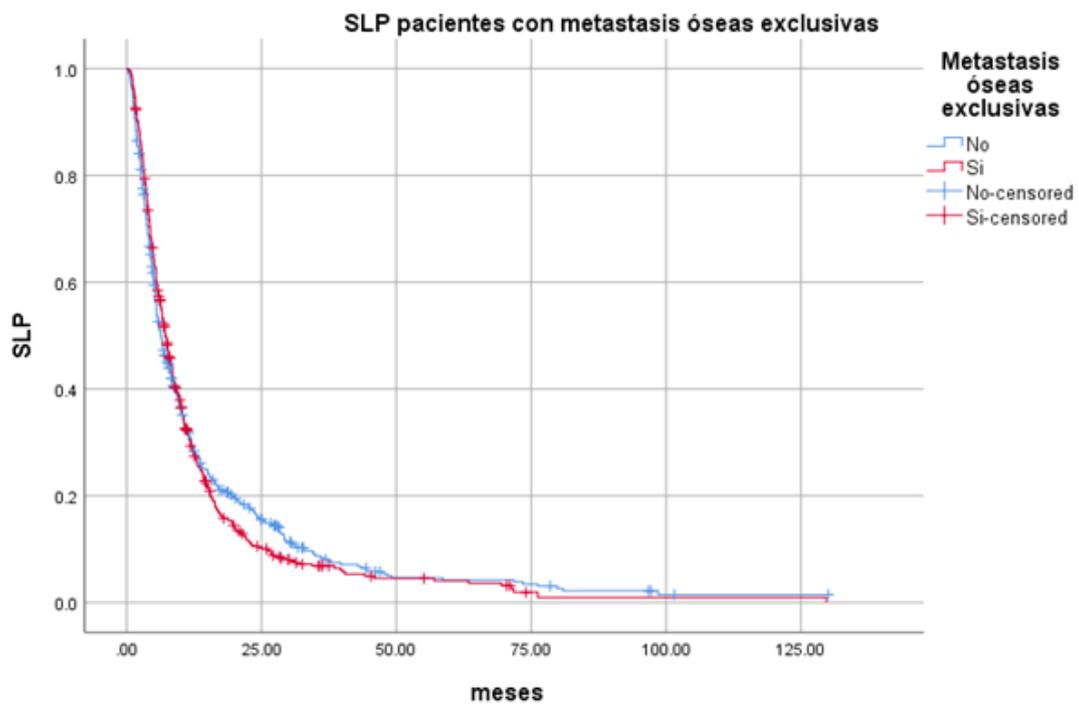
Anexo 1. Sobrevida global según la presencia o no de metástasis pulmonares.



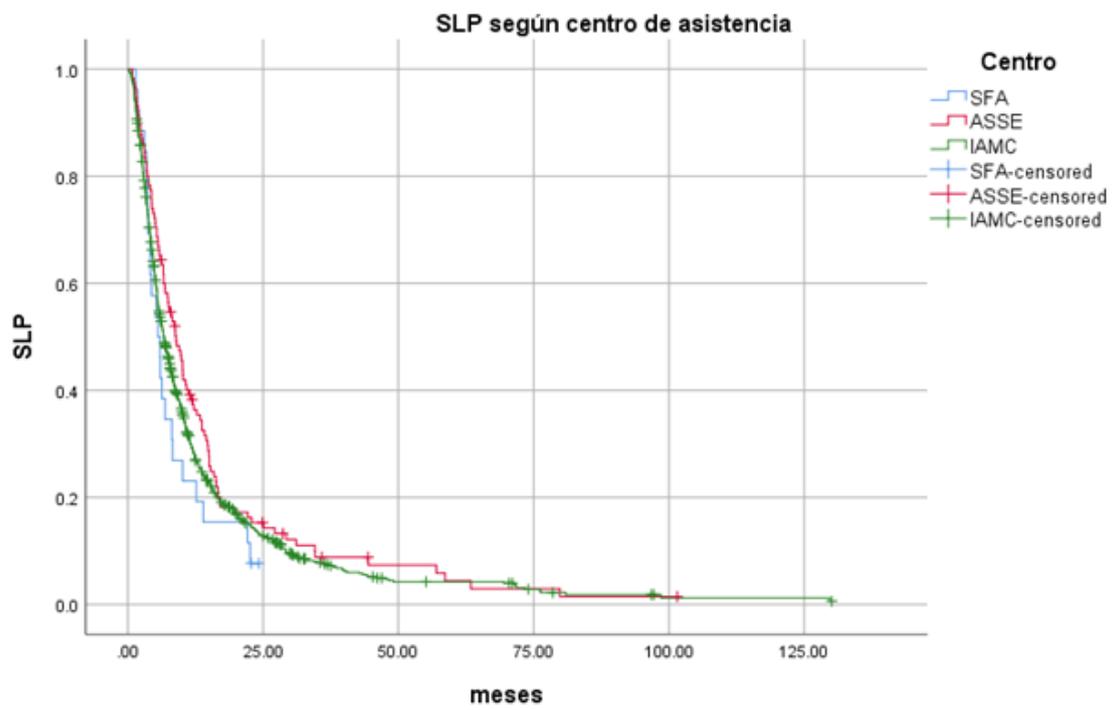
Anexo 2. Sobrevida global según la presencia o no de metástasis óseas exclusivas.



Anexo 3. Sobrevida libre de progresión según la presencia o no de metástasis pulmonares.



Anexo 4. Sobrevida libre de progresión según la presencia o no de metástasis óseas exclusivas.



Anexo 5. Sobrevida libre de progresión según el centro asistencial.