



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

HERCEPTIN EN CÁNCER DE MAMA EN ESTADÍOS INICIALES. DATOS DE VIDA REAL EN TUMORES <1CM

Alumno: Marian Fernández Cruz

Tutor: Álvaro Rodríguez Lescure

Curso: 2017-2018

ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Hipótesis.....	7
3. Objetivos.....	7
4. Metodología.....	8
a. Diseño.....	8
b. Pacientes.....	8
c. Variables.....	8
d. Análisis estadístico.....	9
e. Dificultades y limitaciones.....	10
5. Plan de trabajo.....	11
6. Aspectos éticos.....	11
7. Aplicabilidad en la práctica clínica.....	11
8. Presupuesto.....	12
9. Resultados.....	12
10. Discusión y conclusiones.....	21
11. Bibliografía.....	22
12. Anexos.....	24
a. Anexo 1.....	25
b. Anexo 2.....	27
c. Anexo 3.....	28

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es actualmente el tipo de cáncer más frecuente, siendo la segunda causa de muerte en mujeres en el momento actual.

Se trata de una enfermedad muy heterogénea, con distintos subtipos biológicos que serán los que determinen el comportamiento del tumor y la respuesta a los distintos tratamientos. En función de los marcadores que presente el tumor podemos encontrar:

- **Luminal A:** receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos, HER2 negativo y ki 67<30%
- **Luminal B,** receptores de estrógenos positivos, progesterona positivos, ki67>30% y pueden ser tanto HER2 positivos como negativos
- **HER2:** receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos, HER2 positivo
- **Triple negativo o basal like:** receptores estrógenos, progesterona y HER 2 negativos

Dada la importancia de este tipo de tumor, no sólo por la elevada frecuencia con que se presenta, sino la posibilidad de curación en diagnósticos precoces, se han incorporado programas de screening con mamografía, llegando a ser el diagnóstico en los estadios T1a y T1b cada vez más frecuente durante los últimos 20 años.

De forma generalizada, este tipo de tumores (los subtipo T1a y T1b) son considerados como una enfermedad de buen pronóstico, con una supervivencia a los 5 años de hasta el 99%, y a los 10 años del 95%, mientras que en los casos con enfermedad metastásica la tasa de supervivencia a los 5 años cae hasta un 26%.

Sin embargo, dentro del subgrupo de tumores T1a y T1b existen determinados casos que pueden ser considerados de mal pronóstico, tal y como se refleja en el estudio desarrollado por Vaz-Luis I.. Et al [19], que evalúa el riesgo de recidiva en pacientes con tumores de mama pequeños y con ganglios negativos en función de la edad de la paciente y del subtipo histológico del tumor. Este estudio demostró un mayor riesgo de recidiva en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo frente a pacientes con marcador HER2 negativo, por lo que concluye que el subtipo histológico se asociaría con la supervivencia en pacientes con cáncer de mama T1a,bNOMO

De manera global se ha asociado la sobreexpresión del factor HER2 con un aumento del riesgo de recidiva de enfermedad, un comportamiento más agresivo, menor respuesta a tratamientos convencionales y en general, con una menor supervivencia. Las bases moleculares para este pronóstico desfavorable se basan en la

vía de señalización de proliferación celular activada por el HER2, junto con la activación de Ras/Raf/MAPK, JAK/Stat and PI3K/AKT/mTOR. Estas vías intervienen en numerosas funciones celulares, como la supervivencia celular, la división celular, proliferación o metabolismo celular.

Sin embargo, a pesar del mal pronóstico atribuido a estos tumores a lo largo del tiempo, el descubrimiento del anticuerpo monoclonal antiHER2 conocido como Trastuzumab en el año 2005 alteró el curso natural de esta enfermedad, revolucionando el mundo del cáncer de mama, con un significativo aumento de la supervivencia global en mujeres tratadas con este fármaco.

Los receptores tirosin kinasa (RTKs) se encargan de regular importantes procesos biológicos como la proliferación celular, la diferenciación, el metabolismo o la supervivencia mediante la activación de distintas cascadas metabólicas.

La mutación o expresión aberrante relacionada con los genes que codifican para los distintos RTK pueden dar lugar al desarrollo de diferentes enfermedades, entre ellas el cáncer de mama.

Entre estos RTK encontramos el factor HER2, que pertenece a la familia de los ERBB, y se trata de una glicoproteína transmembrana con actividad tirosin kinasa que no se une de forma directa a ningún ligando conocido, y cuya sobreexpresión se atribuye a la amplificación del gen HER2, con la consecuente activación de una cascada de señalización. Se encuentra aproximadamente en un 20% de la población.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2 y previene la activación del receptor, inhibiendo la señal de proliferación y activando la citotoxicidad celular [*The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer*].

En el año 2005 se publicaron los primeros resultados del estudio de neoadyuvancia con trastuzumab,

un estudio randomizado publicado en The Journal of Clinical Oncology [*Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer*], que fue interrumpido por el alcance de más del doble de una respuesta patológica completa en el grupo tratado con trastuzumab y quimioterapia frente al grupo tratado exclusivamente con quimioterapia. Las pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa (pCR) presentan una mayor supervivencia a largo plazo, lo que sustenta el objetivo primario de pCR de los ensayos de neoadyuvancia [*Neoadjuvant treatment with Trastuzumab in HER2-positive breast cancer: Results from the Gepar Quattro study*].

El Trastuzumab está aprobado tanto para pacientes con tumores HER2 metastásicos como para tumores en estadios iniciales (>1cm), constituyendo parte del tratamiento estándar basado en varios estudios, sobretodo en pacientes con ganglios afectados.

Los ensayos pivotaes que permitieron la aprobación del Trastuzumab en adyuvancia fueron los siguientes [25] :

- **Estudio HERA (HERceptin Adjuvant):** ensayo clínico aleatorizado de fase III que evaluó la eficacia y la seguridad de la administración secuencial de Herceptin tras la finalización de un tratamiento de quimioterapia (neo)adyuvante basado en antraciclinas +/- taxanos en 5102 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo con afectación ganglionar, o sin afectación ganglionar pero con un tamaño tumoral superior a 1cm de diámetro. Los grupos fueron Herceptin 1 año vs herceptin 2 años vs grupo de observación (sin Herceptin).
- **Estudio BCIRG 006 (Breast Cancer International Research Group 006):** ensayo clínico aleatorizado que comparó la administración de herceptin adyuvante durante un año en combinación con dos esquemas diferentes de quimioterapia frente al tratamiento de quimioterapia sin Herceptin en 3222 pacientes con cáncer de mama localizado HER-2 positivo. Los grupos fueron doxorubicina + ciclofosfamida seguido de docetaxel, el mismo régimen + Herceptin, y docetaxel + carboplatino + Herceptin.
- **Estudio NCCTG N9831 (North Central Cancer Treatment Group N9831):** estudio aleatorizado que comparó doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel, el mismo régimen + Herceptin iniciado junto con paclitaxel en pacientes sometidos a resección del cáncer de mama precoz con sobreexpresión y/o amplificación de HER2.
- **NSABP B-31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31):** ensayo clínico aleatorizado que comparó doxorubicina + ciclofosfamida seguido de paclitaxel, y el mismo régimen + Herceptin (con una primera dosis de paclitaxel) en pacientes sometidos a resección del cáncer de mama precoz con sobreexpresión y/o amplificación de HER2.

TABLA RESUMEN CON LOS DISTINTOS ESTUDIOS PIVOTALES EN ADYUVANCIA:

Estudio	Descripción	Grupos de estudio	Resultados
HERA	Estudio Fase III randomizado que estudia eficacia de trastuzumab secuencial en adyuvancia tras tratamiento (neo)adyuvante con taxanos+/-antraciclinas y dos duraciones del tratamiento. 5102 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Herceptin 1 año - Herceptin 2 años - Grupo observación (sin Herceptin) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tras 1 año de seguimiento SLP: 85,8% (con trastuzumab vs 77,4%)
NSABP B-31	Ensayos clínicos aleatorizados fase III que evalúan eficacia y seguridad de Herceptin durante 1 año adyuvante.	<ul style="list-style-type: none"> - AC + Paclitaxel c/3sem (Grupo1) - AC + Trastuzumab (1año)+ paclitaxel 12 sem (Grupo 2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Combinación 2 estudios: Trastuzumab combinado con QT adyuvante reduce riesgo de recaída: 4 años 48% p<0,001
NCCTG N9831	Se realizó análisis combinado de los dos estudios tras seguimiento de 2 años comparando 1679 1 y A (control) con 1672 grupos 2 y C (trastuzumab). Se excluyó grupo B de N9831.	<ul style="list-style-type: none"> - AC+Paclitaxel sem (Grupo A) - AC + paclitaxel sem + 1 año Trastuzumab (Grupo B) - AC+ Trastuzumab 1año + 12 sem paclitaxel (Grupo C) 	
BCIRG 006	Ensayo clínico aleatorizado que compara administración Herceptin adyuvante 1 año tras distintos regímenes de QT en 3222 mujeres HER2+	<ul style="list-style-type: none"> - AC + Docetaxel (AC-T)/3sem - AC + Docetaxel + 1 año Trastuzumab - Docetaxel + Carboplatino + 1 año Trastuzumab (TCH) 	<ul style="list-style-type: none"> - No diferencias entre dos regímenes trastuzumab - 5 años: SLP 75% AC-T Y 84% (AC-T+ trastuzumab) - SG 81% vs 91% respectivamente

Además se realizó una revisión y metaanálisis de estos ensayos clínicos incluyendo el FinHER2 (ensayo fase III en el que se incluyeron 1010 mujeres con ganglios positivos y ganglios negativos de alto riesgo que fueron aleatorizados a recibir 3 ciclos de docetaxel o vinorelbina, seguido de 3 ciclos de fluoruracilo, epirrubicina y ciclofosfamida, además, dentro de estos grupos, las 232 pacientes con tumores HER2 positivos se aleatorizaron a recibir o no trastuzumab durante 9 semanas con docetaxel o vinorelbina. Los resultados a los 5 años fueron de una supervivencia libre de progresión del 83,3% en las pacientes tratadas con trastuzumab vs 73% en pacientes no tratadas con trastuzumab). Los resultados del metaanálisis fueron los siguientes:

- Aumento de supervivencia libre de progresión con una disminución del riesgo de recaídas del 38% (p<0,0001)
- Aumento de la supervivencia global, con una disminución del riesgo de muerte del 34% (p<0,0001).
- Además una reducción del riesgo de recaída a distancia del 40%, y locorregional del 42%.

Como conclusión de este metaanálisis: cinco ensayos clínicos con 13493 pacientes confirman un beneficio de SLP y SG de Herceptin durante un año de tratamiento en adyuvancia.

Actualmente se encuentra en desarrollo el estudio APHINITY, un estudio de grupos aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de Pertuzumab, Trastuzumab y antraciclina o quimioterapia sin antraciclina en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama precoz HER-2 positivo.

Al no encontrarse incluídas en los ensayos pivotaes, no existe una recomendación de tratamiento estándar en tumores HER 2 en estadio I. Sin embargo, sí existen ensayos clínicos retrospectivos [Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2- Positive Breast Cancer], que obtuvieron como resultado una mayor supervivencia libre de enfermedad y una mayor supervivencia global en las pacientes tratadas con trastuzumab + quimioterapia.

A pesar de los numerosos estudios realizados con este fármaco, no existe una definición estándar sobre el tratamiento para este grupo de tumores de pequeño tamaño (<1cm), aunque sí existe la recomendación de las guías NCCN de tratamiento con quimioterapia y trastuzumab, con o sin terapia hormonal en función de los receptores hormonales.

Nuestro objetivo con este estudio es evaluar la efectividad del tratamiento adyuvante con Trastuzumab en condiciones de práctica clínica asistencial comparando dos cohortes de pacientes (tratadas con Trastuzumab y no tratadas con el fármaco), situando como referencia la fecha de aprobación para su uso en adyuvancia.

2. HIPÓTESIS

El tratamiento con trastuzumab en adyuvancia en tumores de menos de 1 cm con ganglios negativos aumenta la supervivencia libre de progresión con un menor número de recaídas que en pacientes no tratadas con trastuzumab.

3. OBJETIVOS:

- Principal:
Evaluar la efectividad del tratamiento adyuvante con Trastuzumab en condiciones de práctica clínica asistencial comparando dos cohortes de pacientes (tratadas con Trastuzumab y no tratadas), situando como referencia la fecha de aprobación para su uso en adyuvancia
- Secundarios:
 - Analizar las diferentes características tumorales de las pacientes, receptores hormonales, ganglios afectados, grado de enfermedad.

- Analizar los distintos tipos de quimioterapias utilizadas, así como tratamiento con terapia hormonal o radioterapia
- Analizar la edad más frecuente de diagnóstico de este tipo de tumor

4. METODOLOGÍA

• DISEÑO

En cuanto al diseño del trabajo, se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo. Las cohortes se distinguieron en función del uso o no de trastuzumab en adyuvancia.

• PACIENTES

Se incluyeron todas aquellas pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión

- Diagnóstico de cáncer de mama HER 2 positivo
- Fecha de diagnóstico entre enero de 2000 y diciembre de 2017
- Pacientes pertenecientes a los siguientes centros: C.H Ourense, C.A.U. León, C.A.U. Salamanca, H.12 Octubre, Onkologikoa, I.V.O, H.U.V. Victoria y H.G.U. Elche
- Tumores N0
- Tamaño <1cm

Ante la escasa muestra con que contábamos en nuestro centro, los centros previamente mencionados nos cedieron sus datos para colaborar con el estudio.

• VARIABLES

La selección de variables se basó en aquellas que definen las características del tumor (ganglios afectados, grado de enfermedad, receptores hormonales), las que dependen del propio paciente, y las que dependen del tratamiento recibido.

1. Características que dependen del paciente:

- Edad
- Estado menstrual
- Estatus actual

2. Características del tumor:

- Fecha de diagnóstico
- Tamaño en cm
- Número de ganglios afectos (sólo se incluyen N0)

- Grado de la enfermedad tumoral
- Receptores de estrógenos
- Recidiva tumoral
- Localización de la recidiva
- Receptores de progestágenos
- Ki 67

3. Características del tratamiento:

- Quimioterapia: CMF, antraciclinas, taxanos o antraciclinas + taxanos
- Hormonoterapia
- Tratamiento con Trastuzumab
- Radioterapia

4. Estatus

- Vivo con enfermedad, vivo sin enfermedad, fallecido por enfermedad, fallecido por otra causa, perdido
- Fecha de último contacto
- Fecha de recidiva

La recogida de variables se realizó mediante la revisión de historias clínicas digitalizadas de las pacientes, elaborando un cuaderno de recogida de datos (anexo 1).

• **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico se utilizó una vez completada la recogida de datos mediante una hoja de Excel, el programa SPSS versión 21.0. En primer lugar se llevó a cabo un estudio descriptivo utilizando frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y media y desviación estándar para variables numéricas con el fin de caracterizar las características clínico-patológicas y los diferentes tratamientos.

Para medir la asociación entre variables dependientes y la variable independiente, trastuzumab, se utilizó el test de Chi-cuadrado para dos variables cualitativas. Como medida de asociación se utilizó la Odds-ratio.

Por otro lado, realizamos un estudio de supervivencia para determinar el impacto en supervivencia libre de progresión en forma de “meses”, mediante el método Kaplan-Meier, contrastando las diferencias mediante el método Log-Rank.

Para los contrastes de hipótesis se ha considerado un nivel de significación del 0,05.

Se ha utilizado un análisis por intención de tratar.

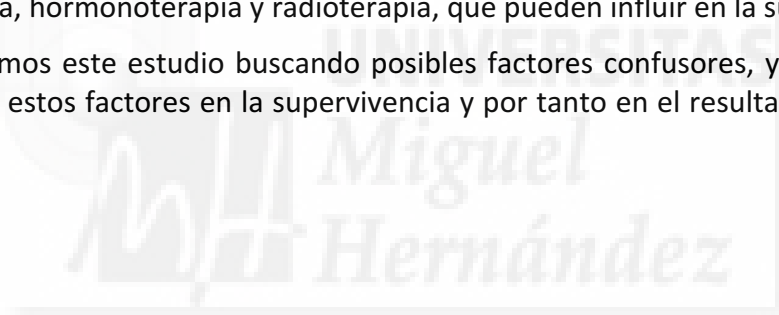
- **DIFICULTADES Y LIMITACIONES**

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, sujeto por tanto a un mayor riesgo de sesgos como pueden ser los valores perdidos, sesgo de información.

Por otro lado un pequeño tamaño muestral, ya que tumores T1a o T1b y que además sean HER2 positivos es algo poco frecuente en la práctica clínica. Por ello, a pesar de ampliar con datos de otros centros la no significación de nuestros resultados podría deberse al escaso tamaño muestral.

Además, aunque nuestro objetivo es comprobar el efecto del Trastuzumab en supervivencia libre de progresión, debemos tener en cuenta que las pacientes recogidas no sólo han recibido trastuzumab o no, sino que han recibido otros tratamientos como quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia, que pueden influir en la supervivencia.

Ampliaremos este estudio buscando posibles factores confusores, y analizando la influencia de estos factores en la supervivencia y por tanto en el resultado de nuestro estudio.



5. PLAN DE TRABAJO

- Noviembre 2017 → Planteamiento de la hipótesis, tipo de estudio, objetivos, y variables a incluir en el ensayo.
- Diciembre 2017 → Revisión bibliográfica exhaustiva sobre la literatura publicada
- Enero 2018 → Diseño de metodología del estudio
- Febrero, marzo y abril de 2018 → Selección de pacientes, revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes identificados, recogida de datos previamente determinados, solicitud a los centros previamente descritos del uso de sus bases de datos dado el escaso tamaño muestral y construcción de base de datos en SPSS.
- Mayo 2018 → Análisis de datos mediante el programa estadístico SPSS e interpretación de resultados.
- Junio 2018 → Revisión del trabajo
- Septiembre 2018 → Publicación de resultados

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio cumple los requisitos éticos de la Declaración de Helsinki y el Código de Buenas Prácticas Clínicas. Todas las pacientes incluídas en él habían firmado el consentimiento informado para la inclusión en la base de datos de cáncer de mama, tanto en nuestro hospital como en el resto de centros que han participado, habiendo leído previamente la hoja de información y firmando dos copias, una de las cuáles se guardaba con su historia clínica, y la otra se la quedaba la propia paciente, ofreciendo así la posibilidad de revocación del consentimiento en cualquier momento.

7. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

De forma global se considera el tumor HER2 como un grupo de alto riesgo, con elevado índice de recidiva, mala respuesta al tratamiento y mal pronóstico. El descubrimiento del Trastuzumab en 2005 cambió el paradigma de esta enfermedad, sobretudo en estadios II y III. Sin embargo, existen pocos datos publicados sobre efecto de este fármaco en estadio I, y más aún en tumores con un tamaño menor de 1cm. Realizamos este estudio para analizar la práctica asistencial y ayudarnos a plantear un

tratamiento estándar con Trastuzumab para este tipo de tumores en caso de ser positiva la asociación con una mayor supervivencia libre de progresión.

Es necesario continuar investigando sobre este tema, ya que a pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos a favor del Trastuzumab en nuestro estudio, la forma de las curvas de supervivencia orientaría a un beneficio a favor del uso del fármaco, ya que se objetiva un menor número de recaídas, aunque esto debe comprobarse mediante la ampliación del tamaño muestral.

8. PRESUPUESTO

Dado que se trata de un estudio retrospectivo donde la recogida de datos se ha realizado a partir de la revisión de historias clínicas de las pacientes, no ha supuesto ningún coste económico.

Por otro lado, el investigador principal trabaja de forma voluntaria, sin recibir compensación económica al respecto.

9. RESULTADOS

Se analizaron un total de 105 pacientes con tumores T1a y T1b del conjunto de hospitales previamente mencionado. La media de edad de las pacientes incluidas fue 54,49 años. Un 65,7% de las pacientes fueron postmenopáusicas, como se objetiva en la tabla, mientras que un 34,4% fueron premenopáusicas

Estado menstrual	
1. Premenopáusica	34,4% (36)
2. Postmenopáusica	65,7% (69)

Si diferenciamos las características tumorales observamos que un 39% fueron tumores T1a (<0,5cm), mientras que un 61% fueron diagnosticados en un estadio T1b (<1cm).

La mayoría fueron al diagnóstico un grado II (38,1%), mientras que un 21% fueron grado III.

La mayoría presentaron receptores de estrógenos positivos (61,9%)

CARACTERÍSTICAS TUMOR	
T	
- T1a	39% (41)
- T1b	61% (64)
GRADO	
- G I	34,3% (36)
- G II	38,1% (40)
- G III	21% (22)
RECEPTORES ESTRÓGENO	
- NO	38,1% (40)
- SÍ	61,9% (65)
RECEPTORES PROGESTERONA	
- NO	50,5% (53)
- SÍ	42,9% (45)

Al valorar los tratamientos quimioterápicos utilizados en adyuvancia observamos que la mayoría (37,1%) no recibieron quimioterapia adyuvante, seguido por quimioterapia con antraciclinas y taxanos (33,3%).

En el caso de hormonoterapia, lo más frecuente fue no recibir ningún tipo (44,8%), seguido de tamoxifeno (21%). Un 48,6% del total de pacientes recibieron trastuzumab. Por último, un 67,6% recibieron tratamiento con radioterapia.

TRATAMIENTO	
QUIMIOTERAPIA	
- NO	37,1% (39)
- CMF	4,8% (5)
- Antraciclinas	12,4% (13)
- Taxanos	12,4% (13)
- Antraciclinas + Taxanos	33,3% (35)

HORMONOTERAPIA	
- NO	44,8% (47)
- Tamoxifeno	21% (22)
- Tamoxifeno + inh aromatasa	7,6% (8)
- Inh aromatasa	20% (21)
TRASTUZUMAB	
- Sí	48,6% (51)
- No	51,4% (54)
RADIOTERAPIA	
- No	31,4% (33)
- Sí	67,6% (71)

Un 81% del total de pacientes se encontraban vivas y sin recidiva en el momento de finalizar el estudio, mientras que un 9,5% de las pacientes fallecieron a causa del cáncer. Hubo recidiva en un 20% del total.

RECIDIVA	
- Sí	20% (21)
- NO	80% (84)
ESTADO ACTUAL	
- Vive sin recidiva	81% (85)
- Vive con recidiva	4,8% (5)
- Muerte por cáncer	9,5% (10)
- Muerte por otra causa	2,9% (3)
- Desconocido	1,9% (2)

ESTUDIO ANALÍTICO

Al realizar el test Chi-cuadrado para ver la asociación entre el uso de trastuzumab y las distintas variables, observamos que un 40,74% de las pacientes que recibieron trastuzumab eran premenopáusicas, frente a un 50,26% que fueron postmenopáusicas.

TRASTUZUMAB	PREMENOPÁUSICAS	POSTMENOPÁUSICAS
- SÍ	40,74% (22)	50,26% (32)
- NO	27,45% (14)	72,55% (37)

Un 29,63% de las pacientes tratadas con trastuzumab presentaron tumores T1a, un 70,37% fueron T1b (p=0,042). En cuanto al grado del tumor, de las pacientes no tratadas con trastuzumab un 33,3% presentaron un grado 2, mientras que el 29,41% fueron diagnosticados con grado 1. De las pacientes tratadas con trastuzumab un 42,59% fueron diagnosticadas con grado 2 (p=0,029).

TRASTUZUMAB	T1a	T1b
- NO	49,01% (25)	50,98% (26)
- SÍ	29,63% (16)	70,37% (38)

En el caso de la presencia de receptores de estrógenos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre aquellas tratadas con Trastuzumab (40,74%) y las que no lo fueron (59,26%).

TRASTUZUMAB	R. ESTRÓGENOS +	R. ESTRÓGENOS -
- NO	35,29% (18)	64,71% (33)
- SÍ	40,74% (22)	59,26% (32)

En el tratamiento con quimioterapia las diferencias sí fueron estadísticamente significativas, un 70,58% de las pacientes que no recibieron Trastuzumab no recibieron ningún tipo de quimioterapia, frente al 5,56% de las pacientes que sí recibieron trastuzumab y no recibieron ningún tipo de quimioterapia. Por otro lado, de las pacientes tratadas con trastuzumab un 62,96% recibieron además antraciclinas +

taxanos, mientras que en las pacientes que no recibieron trastuzumab un 1,96% recibió antraciclina + taxanos, con una p=0,000.

TRASTUZUMAB	NO	CMF	Antraciclina	Taxanos	Antraciclina+taxanos
- NO	70,58% (36)	9,8% (5)	15,69% (8)	1,96% (1)	1,96% (1)
- SÍ	5,56% (3)	0% (0)	9,26% (5)	22,22% (12)	62,96% (34)

En el análisis del estado en el momento actual, se observa un 13,73% de fallecimientos a causa del cáncer en pacientes no tratadas con trastuzumab, mientras que en las pacientes tratadas con trastuzumab fallecen un 5,56%.

TRASTUZUMAB	Vive sin recidiva	Vive con recidiva	Fallece por cáncer	Fallece por otra causa
- NO	74,51% (38)	5,88% (3)	13,73% (7)	3,93% (2)
- SÍ	87,04 (47)	3,79% (2)	5,56% (3)	1,85% (1)

En el caso de tratamiento con hormonoterapia, tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas (47,06% en grupo sin trastuzumab, y 42,59% en grupo con trastuzumab no recibieron hormonoterapia). Para el tratamiento con radioterapia tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas, habiendo recibido un 64,71% en el grupo sin trastuzumab, y un 70,37% en el grupo con trastuzumab.

TRASTUZUMAB	NO	Tamoxifeno	T+ inh aromatasa	Inh aromatasa
- NO	47,06% (24)	13,73% (7)	7,84% (4)	23,53% (12)
- SÍ	42,59% (23)	27,78% (15)	7,40% (4)	16,67% (9)

TRASTUZUMAB	RDT NO	RDT SÍ
- NO	33,33% (17)	64,71% (33)

- SÍ	29,63% (16)	70,37% (38)
------	-------------	-------------

En el análisis de recidiva se encontraron un 29,41% de recidivas en el grupo sin trastuzumab, frente a un 11,1% en el grupo con trastuzumab, con una $p=0,019$, siendo estadísticamente significativo.

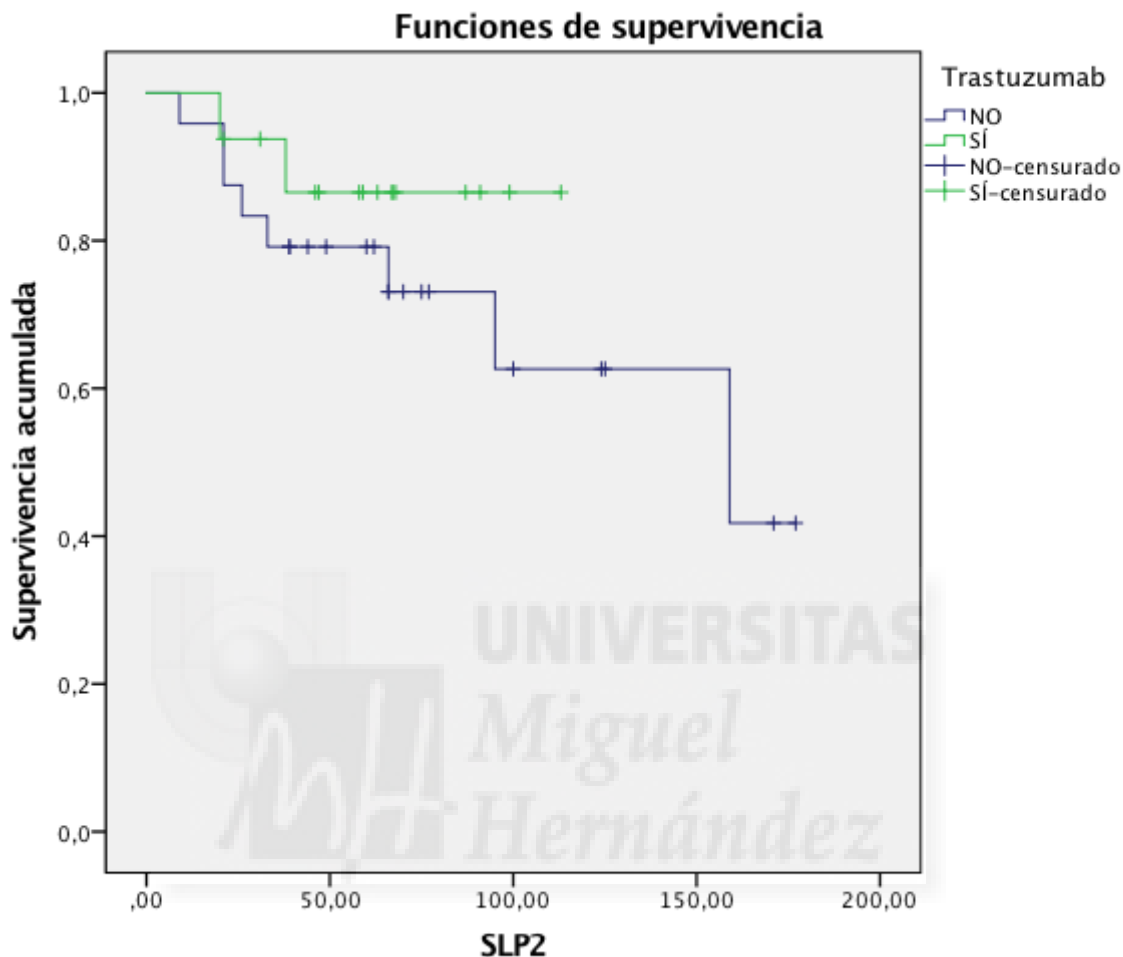
TRASTUZUMAB	RECIDIVA NO	RECIDIVA SÍ
- NO	70,59% (36)	29,41% (15)
- SÍ	88,89% (48)	11,11% (6)



SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

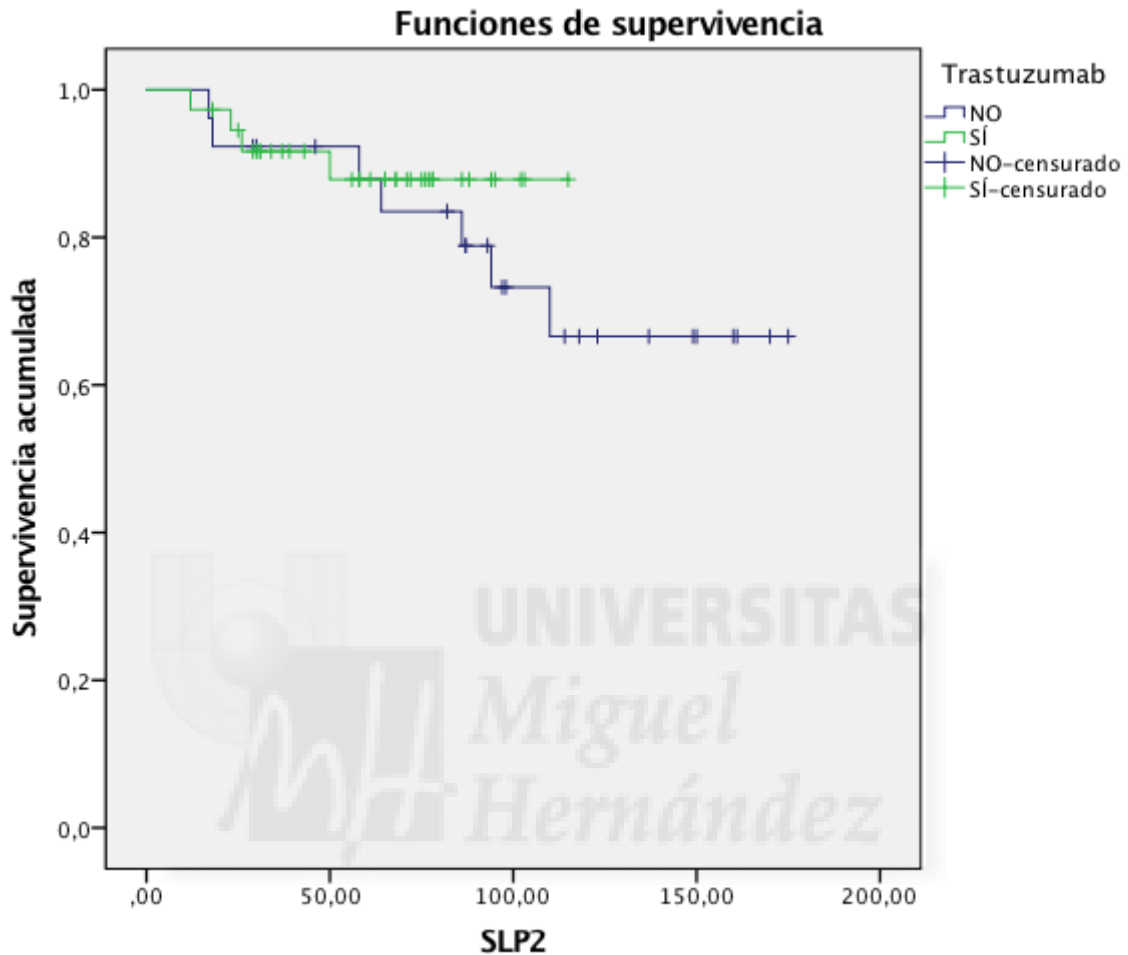
Se estudia la supervivencia libre de progresión utilizando el método de Kaplan Meier, y para comparar las curvas de supervivencia utilizamos el test de Log Rank, utilizando como evento "recidiva". Realizamos un desglose en función del subtipo de tumor en T1a y T1b.

SLP T1a:



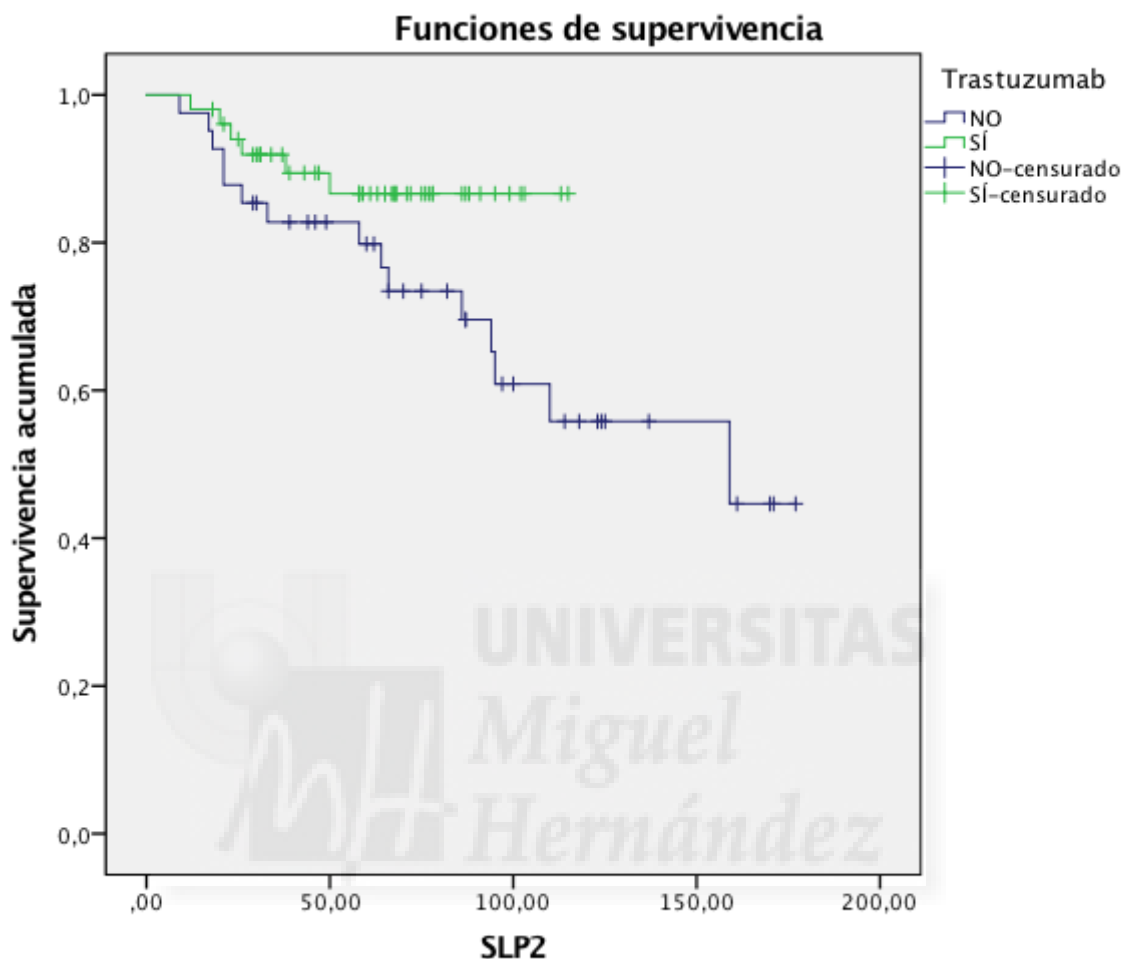
En este caso podemos apreciar una separación entre ambas curvas de supervivencia a favor del grupo de pacientes tratadas con Trastuzumab, en las cuales hay menor número de recaídas, sin embargo el valor de la p (0,340), no nos permite rechazar la hipótesis nula. Sin embargo podemos concluir que, a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas, la curva de supervivencia orienta a una mayor supervivencia libre de progresión en pacientes tratadas con trastuzumab, pudiendo deberse este resultado no significativo a un pequeño tamaño muestral.

SLP T1b:



Al analizar la función de supervivencia en pacientes con tumores HER2 positivos T1b obtenemos nuevamente una separación de las curvas que orientaría nuevamente a un menor número de recidivas en pacientes tratadas con trastuzumab, sin embargo obtenemos una $p=0,491$, por lo que las diferencias no serían estadísticamente significativas.

SLP GLOBAL



Cuando analizamos el conjunto de pacientes con tumores HER2 positivos, tanto T1a como T1b podemos observar nuevamente la separación entre ambas curvas de supervivencia, con un menor número de recidivas en las pacientes tratadas con Trastuzumab, lo que nos permitiría concluir que, a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas ($p=0,084$), esto podría deberse al tamaño muestral, y son necesarios nuevos estudios ampliando el tamaño de la muestra para ver realmente si existen diferencias significativas.

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los tumores de mama HER2 positivos representa aproximadamente entre un 15-20% del total de cáncer de mama, y se trata de un subgrupo de alto riesgo. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al dominio externo del receptor HER2. Si revisamos la literatura publicada, los resultados ponen de manifiesto que el trastuzumab en combinación con quimioterapia o bien de forma secuencial con ésta, aumenta la supervivencia libre de progresión de forma significativa en el caso de tumores de >1cm, sin embargo el grupo de tumores englobados en los estadios T1a (<0,5cm) y T1b (0,5-1cm) no se encuentran representados en la mayoría de estudios con trastuzumab, por lo que la estrategia terapéutica en este tipo de tumores no se encuentra bien definida.

Sin embargo, si revisamos la literatura sobre la práctica clínica habitual, observamos que a pesar de no estar ampliamente representados en los ensayos pivotaes, en el uso habitual en la práctica clínica sí se observa una mayor supervivencia tanto global como libre de progresión.

A pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos en las curvas de supervivencia en nuestro estudio, se observa la tendencia de la gráfica, con una menor frecuencia de recaídas en el grupo tratado con Trastuzumab, tanto en T1a como en T1b.

Además durante el análisis de los resultados observamos un porcentaje de recidivas del 29,41% en el grupo no tratado con Trastuzumab, frente a un 11,1% en el grupo tratado con el fármaco, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Por este motivo, a pesar de que no existe una recomendación absoluta sobre el uso de Trastuzumab en adyuvancia en cáncer de mama T1a o b HER 2 positivo, debemos tener en cuenta el beneficio establecido por la práctica clínica habitual y actuar en consecuencia.

Nuestro resultado a pesar de no evidenciar diferencias estadísticamente significativas, podría deberse a un escaso tamaño muestral, siendo necesaria la ampliación de la población recogida y realización de nuevos análisis.

Además debemos recordar que se trata de un estudio retrospectivo y por tanto sujeto a una mayor cantidad de sesgos, siendo necesaria la realización de estudios prospectivos para una mayor evidencia científica de los resultados, sin embargo, dada la evidencia acumulada de los distintos estudios retrospectivos que muestran el beneficio del trastuzumab no sería ético no ofrecer el fármaco a pacientes que pudieran beneficiarse de su uso.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Albert JM, Gonzalez-Angulo AM, Guray M, Sahin A, Strom EA, Tereffe W, et al. Estrogen/progesterone receptor negativity and HER2 positivity predict locoregional recurrence in patients with T1a,bN0 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de agosto de 2010;77(5):1296-302.
2. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, Tagliabue L, Pistotti V, Moja L, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Breast Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 12 de junio de 2014 [citado 22 de mayo de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006242.pub2>
3. Banerjee S, Smith IE. Management of small HER2-positive breast cancers. *The Lancet Oncology.* diciembre de 2010;11(12):1193-9.
4. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* febrero de 2012;379(9816):633-40.
5. Baselga J, Coleman RE, Cortés J, Janni W. Advances in the management of HER2-positive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* noviembre de 2017;119:113-22.
6. Bezić J, Šamija Projić I, Projić P, Meljanac Salopek K, Živković PM, Božić J, et al. Pathobiology of HER 2 positive small invasive (T1a,b) breast cancer: «A wolf in sheep's clothing». *Pathol Res Pract.* diciembre de 2017;213(12):1510-4.
7. Brandão M, Pondé NF, Poggio F, Kotecki N, Salis M, Lambertini M, et al. Combination therapies for the treatment of HER2-positive breast cancer: current and future prospects. *Expert Rev Anticancer Ther.* 21 de mayo de 2018;
8. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* marzo de 2011;12(3):236-44.
9. Gullo G, Walsh N, Fennelly D, Bose R, Walshe J, Tryfonopoulos D, et al. Impact of timing of trastuzumab initiation on long-term outcome of patients with early-stage HER2-positive breast cancer: the «one thousand HER2 patients» project. *Br J Cancer.* 18 de mayo de 2018;
10. Hsu JL, Hung M-C. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* diciembre de 2016;35(4):575-88.

11. Madarnas Y, Trudeau M, Franek JA, McCready D, Pritchard KI, Messersmith H. Adjuvant/neoadjuvant trastuzumab therapy in women with HER-2/neu-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* octubre de 2008;34(6):539-57.
12. Pondé N, Brandão M, El-Hachem G, Werbrouck E, Piccart M. Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 and beyond. *Cancer Treat Rev.* 2 de mayo de 2018;67:10-20.
13. Prowell TM, Pazdur R. Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 28 de junio de 2012;366(26):2438-41.
14. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 6 de octubre de 2011;365(14):1273-83.
15. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon J-L, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2009;27(36):6129-34.
16. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 8 de enero de 2015;372(2):134-41.
17. Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2010;28(12):2024-31.
18. Valero V, Forbes J, Pegram MD, Pienkowski T, Eiermann W, von Minckwitz G, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol.* 10 de enero de 2011;29(2):149-56.
19. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, et al. Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 10 de julio de 2014;32(20):2142-50.
20. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, Moscetti L, Mentuccia L, Vaccaro A, et al. Outcomes of HER2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: a real-world multicenter observational analysis. The RETROHER study. *Breast Cancer Res Treat.* octubre de 2014;147(3):599-607.
21. Xu J, Guo X, Jing M, Sun T. Prediction of tumor mutation burden in breast cancer based on the expression of ER, PR, HER-2, and Ki-67. *Onco Targets Ther.*

2018;11:2269-75.

22. Xu Z, Zhang Y, Li N, Liu P, Gao L, Gao X, et al. Efficacy and safety of lapatinib and trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013053.
23. Zhou Q, Yin W, Du Y, Lu J. For or against adjuvant trastuzumab for pT1a-bN0M0 breast cancer patients with HER2-positive tumors: a meta-analysis of published literatures. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e83646.
24. Neoadjuvant and Adjuvant Therapies for Breast Cancer. *South Med J*. 2017;110(10):638-42.
25. Kristeleit H, Parton M, Beresford M, Macpherson IR, Lazarus L, Kelleher M. Long term-follow up data from pivotal studies of adjuvant trastuzumab in early Breast Cancer. *Trget Oncol* 2016 Oct;11 (5):579-591



12. ANEXOS

ANEXO 1. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

1.-EDAD AL DIAGNÓSTICO.

2.-ESTADO MENSTRUAL:

-0:Pre-Perimenopáusica

-1:Postmenopáusica.

3.-FECHA DIAGNÓSTICO.: día/mes/año

4.-T

-0:T1

-1:T2

-2:T3

-3:T4

5.-Tamaño:Cms.

6.-N

-0:N0

-1:N1

-2:N2

-3:N3

7.-Nº de Ganglios

8.-Grado

-0:I

-1:II

-2:III

9.-RE

-0:negativos.

-1:positivos

10.-RP

-0:negativo

-1:positivo

11.-Ki-67

12.-QUIMIOTERAPIA

-0:no

-1:CMF

-2:Antraciclinas

-3:Taxanos

-4:Antraciclinas+taxanos

13.-HORMONOTERPAIA

-0:No

-1:Tamoxifeno

2.-Tamoxifeno+Inh. Aromatasa

3.-Inh. Aromatasa.

14.-TRASTUZUMAB

-0:No

-1:Sí

15.-RADIOTERAPIA

-0:No

-1:Sí.

16.-RECIDIVA

-0:No

-1:Sí

17.-FECHA RECIDIVA: día/mes/año

18.-ESTADO ACTUAL

-0:Vive sin recidiva

-1:Vive con Recidiva

-2:Muerta por cáncer de mama

-3:Muerta por otra causa

-4:Desconocido.

19.-FECHA ÚLTIMA REVISIÓN: día/mes/año

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Declaraciones y firmas:

D./Da: con DNI:

DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del proyecto en que voy a ser incluido.

Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.

Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa Dr/a: Colegiado no Fecha:

Revocación del consentimiento:

Firma del paciente D./Da:

Fecha:

D./Da:, con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Investigador principal: Marian Fernández Cruz

Servicio: Oncología Médica

Objetivo: El objetivo de este consentimiento es pedirle que nos permita registrar sus datos demográficos y de salud en una base de datos que tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre el tratamiento y evolución de los pacientes afectos de cáncer de mama. Estos datos se usarán en proyectos de investigación médica, con análisis de práctica clínica sin carácter intervencionista.

Descripción del tratamiento: Se llevará a cabo un registro de los datos relativos a su cáncer, así como del tratamiento empleado para el mismo, tanto farmacológico como quirúrgico y un seguimiento de la evolución de su enfermedad. Estos datos serán recogidos en una base de datos diseñada para tal fin y con carácter anónimo, a la que sólo tendrán acceso los investigadores involucrados en los proyectos para los que puedan ser empleados.

Beneficios del tratamiento: Los análisis derivados de este registro nos permitirán ampliar el conocimiento sobre el cáncer de mama, las actitudes terapéuticas empleadas y los beneficios de las mismas en función de las características de la enfermedad.

Riesgos del procedimiento: Este registro no conlleva ningún riesgo adicional para usted, ya que no interfiere ni modifica la actitud terapéutica que su médico vaya a adoptar en cada momento. Tampoco supone visitas adicionales ni pruebas extraordinarias. Su médico consensuará con usted las alternativas terapéuticas disponibles en el marco de la práctica clínica habitual para su enfermedad.

Alternativas de tratamiento: Su médico le informará de las alternativas posibles en cada momento y consensuará con usted las que mejor se ajusten a las características de su enfermedad de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Confidencialidad de los datos: El tratamiento de los datos de carácter personal será tratado con respeto a su derecho a la intimidad y de forma confidencial. Este tratamiento se rige por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de carácter personal y su desarrollo a través del Real Decreto 1720/2007. El acceso a su información personal queda restringido al equipo investigador y circunscrito al Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche, comprometido al deber de secreto inherente a su profesión. Los datos que se emplearán para proyectos de investigación serán recogidos en una base de datos en la que de ninguna manera se recogerá información que pueda identificarle personalmente. Se le identificará mediante un código único y de acceso limitado, únicamente su médico podrá correlacionar sus datos con su historia clínica. Toda difusión de los resultados de los análisis que se realice a posteriori nunca mostrará datos personales del paciente.

Cesión de datos a países extranjeros: En el caso en que sea conveniente la participación o puesta en común de diferentes estrategias terapéuticas con investigadores de ámbito internacional, siempre se exigirá el cumplimiento de la normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos.

