

ORIGINAL

Efectividad y seguridad de la eribulina en la vida real en el tratamiento de cáncer de mama metastásico en un hospital general



Ignacio Patier Ruiz* y Juan Francisco Márquez Peiró

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

Recibido el 12 de julio de 2021; aceptado el 15 de febrero de 2022
 Disponible en Internet el 12 de marzo de 2022

PALABRAS CLAVE

Mesilato de eribulina;
 Cáncer de mama metastásico;
 Datos en la vida real;
 Test Kaplan–Meier;
 Efectividad;
 Seguridad

Resumen

Objetivo: analizar la eficacia y la seguridad de la eribulina en la vida real en el tratamiento del cáncer de mama metastásico refractario en un hospital terciario.

Métodos: estudio observacional y retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm) quienes recibieron eribulina entre el 01/04/2014 y el 31/10/2020. Se analizaron variables demográficas (sexo/edad), del tratamiento quimioterápico (duración, dosis, regímenes previos) y clínicas (sobrexpresión HER2, receptores hormonales, supervivencia libre de progresión [SLP], supervivencia global [SG], toxicidad). La progresión se analizó siguiendo los criterios de RECISTv1.1 y la toxicidad según CTCAE.5.0. Se realizó un análisis estadístico mediante Log-Rank test y regresión de Cox.

Resultados: se incluyeron 38 pacientes de 57,6 años (\pm 11,85) con ECOG PS \geq 2 (84,2%), sin sobreexpresión HER2 (86,8%) y expresión de receptores hormonales (84,2%). Todas habían fracasado a 2 líneas quimioterápicas. La duración del tratamiento fue de 4,35 meses (2,44–6). El 79% sufrieron retraso en la administración y 60% reducción de la dosis. Se presentaron un 15,8% de eventos de grado 3 y 10,5% grado 4. Fallecieron 32 pacientes con mediana SG 12,4 meses (8,3–16,5) y 37 progresaron con mediana SLP 6 meses (4,85–7,16). Se observaron diferencias significativas para SG en el subgrupo con hormonoterapia previa (tipos luminal A y B) (13,8 meses [9,9–17,6]; HR = 0,34 IC 95% [0,12–0,98]; p = 0,045 frente a 6,5 meses [6,1–6,9]). SLP superior y significativa en el subgrupo con ECOG PS > 2 (6,5 meses [3,65–9,34]; HR = 0,35 IC 95% [0,16–0,75]; p = 0,038 frente a 3,73 [0,09–7,38]).

Conclusiones: la eficacia de la eribulina en nuestra práctica asistencial habitual es similar a la obtenida en ensayos clínicos, observándose una mayor SG en las pacientes pretratadas con hormonoterapia y mayor SLP en las pacientes ECOG PS > 2, con menor incidencia de toxicidades grado 3–4.

© 2022 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: ignacio.patier@salud.madrid.org (I. Patier Ruiz).

KEYWORDS

Eribulin mesylate;
Metastatic breast
cancer;
Real-world data;
Kaplan–Meier Test;
Efficacy;
Safety

Efficacy and safety of eribulin in real life in the treatment of metastatic breast cancer in a Spanish general center

Abstract

Objective: To assess efficacy (progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)) and safety of eribulin in real clinical practice.

Methods: Observational and retrospective study. Patients with metastatic breast cancer (mBC) treated with eribulin between 01/04/2014 and 31/10/2020 were included. Age, sex, ECOG performance status, HER-2, hormone receptor status, previous regimens for metastatic disease, previous ratio/hormone/surgical therapy, duration of treatment, toxicity and time to progression or death, were collected. Progression was evaluated by RECISTv1.1 criteria and toxicity by CTCAE.5.0 criteria. Statistical analysis was conducted by Log-Rank's test and Cox's Regression.

Results: 38 patients were included, median age 57,6 years ($\pm 11,85$), ECOG PS ≥ 2 (84,2%), negative HER2 overexpression (86,8%), hormone receptors expression (84,2%). All patients had already failed 2 chemotherapy regimens. Median duration was 4,35 months (IQR:2,44–6) and median cycles was 6 (IQR:4–8). Delays or reductions were 79% and 60,5%, respectively. Treatment was generally well tolerated, with 15.8% grade 3 and 10.5% grade 4 toxicities. 32 patients deceased, median OS 12,4 months (8,3-16,5). 37 had progressed, median PFS 6 months (4,85-7,16). Log-Rank's test showed statistically significant difference in OS in patients with previous hormone therapy confirmed in Cox's regression [median 13,8 months (9.9–17.6); HR = 0,34 CI95%(0,12-0,98); $p = 0,045$ vs 6,5 months (6,1-6,9)]. ECOG PS > 2 showed better PFS in Log-Rank's Test and Cox's Regression [6,5 months (3,65-9,34); HR:0,35 CI95%(0,16-0,75); $p = 0.038$ vs 3,73 (0,09-7,38)].

Conclusions: Efficacy of eribulin in our real practice is similar to data from clinical essays observing statistically significant more OS in patients with previous hormone therapy and more PFS in ECOG's PS >2 subgroup and less incidence of grade 3/4-toxicity.

© 2022 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El mesilato de eribulina es un inhibidor no taxano que inhibe la fase de crecimiento de los microtúbulos¹.

El fármaco consiguió su aprobación mediante procedimiento centralizado en 2011 para la indicación de tratamiento en monoterapia en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico (CMm) con progresión de la enfermedad después de, al menos, 2 regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada atendiendo al estudio EMBRACE². La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en régimen adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para las pacientes. En 2014, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) modificó la indicación de la eribulina, posicionándola en segunda línea de tratamiento tras considerar los resultados del estudio 301³, que comparó la eribulina con la capecitabina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que habían recibido antraciclina y taxanos^{4,5}.

De cara a establecer el beneficio clínico aportado por los nuevos medicamentos oncológicos, la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) desarrolló la escala *Magnitude of Clinical Benefit Scale* (MCBS)⁶. La escala ESMO-MCBS es una herramienta estandarizada, genérica y validada que estratifica la magnitud del beneficio clínico aportado por un nuevo fármaco oncológico. La escala se divide en tratamientos curativos, asociados a una letra (A, B o C),

siendo A el máximo beneficio clínico; y en tratamientos no curativos o paliativos, clasificados por números del 1 al 5, siendo el 5 el máximo beneficio clínico a obtener. La eribulina ha sido puntuada con un 2 en la escala ESMO-MCBS para el tratamiento del cáncer de mama metastásico refractario como tercera línea, tras el fracaso a antraciclina y taxanos, y con una puntuación de 1 en el subgrupo de pacientes con expresión HER2 negativa. La puntuación 2 en todos los subgrupos, independientemente de la expresión HER2, se basa en el ensayo pivotal (estudio 305 o EMBRACE²) con el que consiguió la aprobación de la eribulina en CMm. Mientras que el subgrupo HER2- obtiene una puntuación ligeramente inferior tras la revisión de Pivot X et al.⁷. Ambas puntuaciones atienden a un bajo beneficio clínico en los tratamientos no curativos. Ante esta situación, se hace interesante conocer los resultados en la vida real de esta línea de tratamiento para valorar su beneficio clínico en la terapéutica asistencial diaria en CMm.

El objetivo principal del estudio es valorar la eficacia de la eribulina en estas pacientes, atendiendo a la variable principal supervivencia global (SG) y a la supervivencia libre de progresión (SLP).

Métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal. La población del estudio fueron las pacientes adultas

con diagnóstico de CMm en tratamiento con eribulina atendidas en nuestro centro. El estudio abarcó un periodo de 79 meses (6,58 años), del 01/04/2014 al 31/10/2020.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, diagnóstico de CMm y haber recibido/estar en tratamiento con eribulina al menos durante 2 ciclos completos. Se entiende por ciclo completo, aquel en el que el paciente recibe 2 dosis de eribulina, asemejándose al ciclo del ensayo clínico pivotal (1,23 mg/m² días 1 y 8, cada 21 días) aunque se retrasasen o disminuyesen las dosis, descartando así posibles intolerancias agudas al tratamiento, fallecimientos precoces o falta de seguimiento.

Como variables dependientes, se obtuvieron variables relacionadas con la eficacia del tratamiento, como la SG y la SLP, analizada atendiendo a los criterios radiológicos RECISTv1.1 cada 8–12 semanas de forma rutinaria, salvo casos de alta sospecha clínica de progresión tumoral. La seguridad del tratamiento fue recogida atendiendo a los diferentes efectos adversos siguiendo la CTCAE.5.0.

Las variables independientes recogidas y evaluadas fueron relativas al paciente (edad, sexo y *performance status* de la ECOG), relativas al curso de la enfermedad, se evaluaron la fecha del primer y último ciclo con eribulina, así como la necesidad de reducción de dosis, retraso en el ciclo y el motivo de suspensión de dicho tratamiento, la presencia de receptores hormonales (RRHH) positivos, la sobreexpresión del receptor HER2, la expresión del Ki67 (%), número de regímenes quimioterápicos previos recibidos para CMm y si estos habían consistido en antraciclinas, taxanos y/o capecitabina, y si la paciente había recibido hormonoterapia, radioterapia o terapia quirúrgica, previo al tratamiento con eribulina. Todas las variables fueron obtenidas de la historia clínica electrónica (HCE) de las pacientes. Los datos se registraron por el investigador principal en una base de datos propia elaborada para facilitar el análisis de la información.

Las variables de supervivencia, SG y SLP, se obtuvieron aplicando el modelo de Kaplan–Meier. Las diferencias estadísticas se estimaron usando el test de Log-Rank. El análisis multivariante fue llevado a cabo con el modelo de regresión de Cox, utilizando el método hacia delante: LR, con un nivel de significación estadística del 95%. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS 22.0.

Los datos recogidos se pseudoanonimizaron y agruparon en una base de datos con acceso único por parte del investigador principal, con el objeto de cumplir la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Resultados

En el periodo que abarca el estudio, un total de 44 pacientes recibieron eribulina, todas mujeres. De esas 44 pacientes, 6 no llegaron a recibir 2 ciclos completos, por lo que se les excluyó del estudio. De estas 6 pacientes, 4 no completaron los 2 ciclos iniciales por ingreso hospitalario por progresión de la enfermedad base con fallecimiento precoz y 2 presentaron toxicidad marcada que impidió la continuación del tratamiento (un caso de neuropatía y otro de toxicidad

dermatológica). Las características basales de la población del estudio se presentan en la [tabla 1](#).

La edad media fue de 57,6 años ($\pm 11,85$), siendo el 68,4% (26/38) menores de 65 años. Presentan un ECOG PS dividido equitativamente en 2 grandes grupos ≤ 2 y > 2 (50%; 19/38). En lo relativo a las características de la enfermedad basal, los resultados de anatomía patológica del tumor señalaban una sobreexpresión negativa del HER2- del 86,8% con expresión de receptores hormonales del 84,2% y 6 pacientes triple negativo (sin sobreexpresión de HER2 ni ER/PR). Todas las pacientes presentaban metástasis al inicio del tratamiento con eribulina sin ser una variable del estudio la ubicación de las mismas.

Se trata de una población de pacientes con CMm refractario, de al menos 2 líneas de tratamiento quimioterápico previo, con una media de 4 regímenes ($\pm 1,31$), siendo la tercera o posterior línea en el 73,7% (28/38) de las pacientes. Todas habían recibido previamente taxanos y la gran mayoría antraciclinas (89,5%; 34/38) y/o capecitabina (84,2%; 32/38). Asimismo, previo al tratamiento con eribulina, el 94,7% (36/38) había recibido tratamiento

Tabla 1 Características demográficas y basales de la enfermedad de las pacientes incluidas en el estudio

Características de las pacientes (N = 38)	
Edad en años (media \pm SD)	57,6 (45,8-69,4)
ECOG Performance Status	
1	6 (15,8%)
2	13 (34,2%)
3	19 (50%)
Sobreexpresión HER2	
Positivo	5 (13,2%)
Negativo	33 (86,8%)
Receptores hormonales (ER y PR)	
Positivos	32 (84,2%)
Negativos	6 (15,8%)
Expresión Ki67	
0–25%	11 (28,95%)
≥ 25 –50%	10 (26,3%)
≥ 50 %	6 (15,8%)
Sin datos	11 (28,95%)
N.º líneas previas de quimioterapia	
2	6 (15,8%)
3	11 (28,9%)
4	12 (31,6%)
5	5 (13,2%)
6 o más	4 (10,5%)
Tipo de quimioterapia previa	
Taxanos	38 (100%)
Antraciclinas	34 (89,5%)
Capecitabina	32 (84,2%)
Hormonoterapia previa	32 (84,2%)
Cirugía previa	36 (94,7%)
Radioterapia previa	31 (81,6%)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ER: receptor estrogénico; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; PR: receptor de progesterona; SD: desviación estándar.

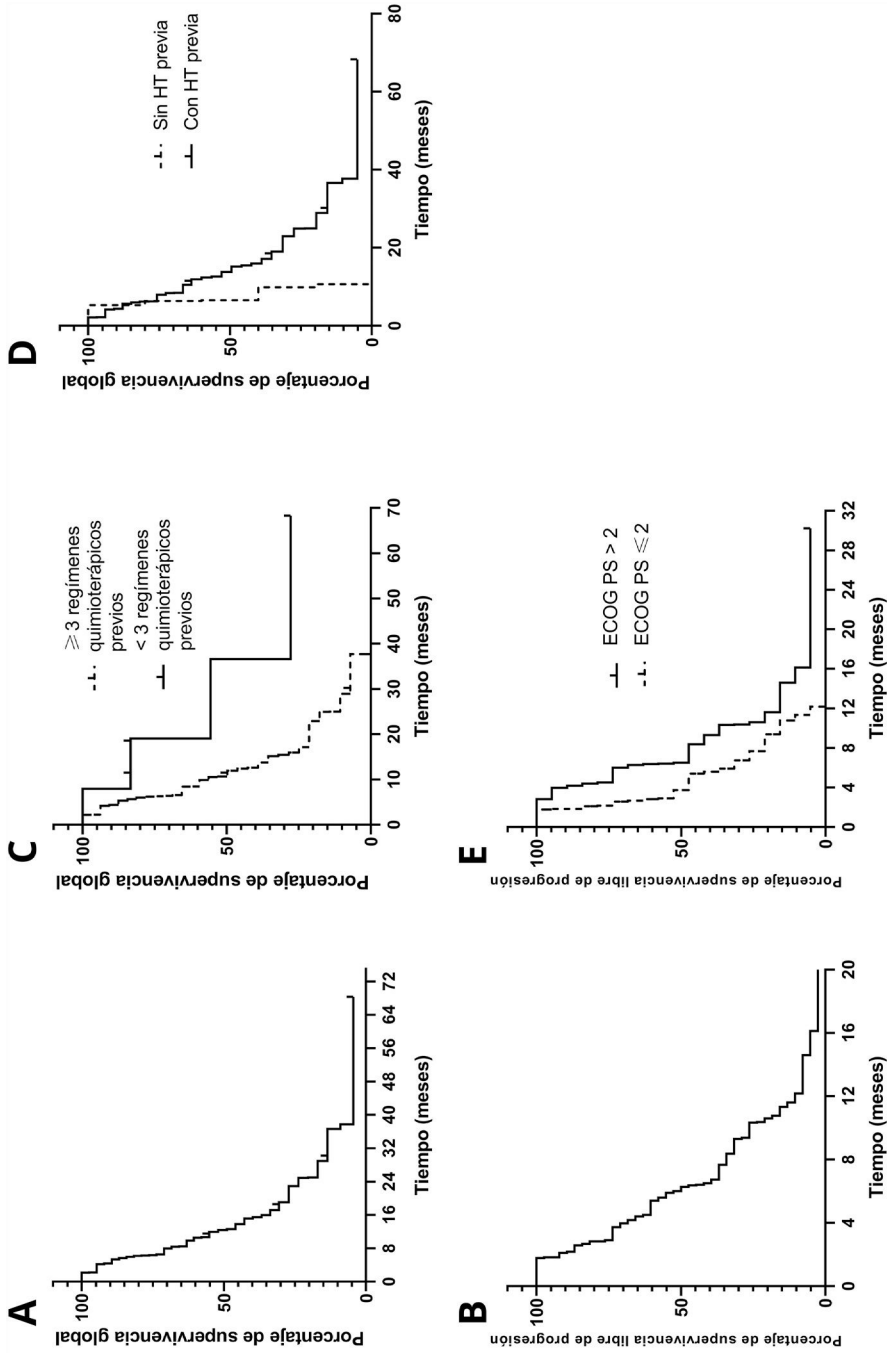


Figura 1 A) Supervivencia global de las pacientes en tratamiento con eribulina (2014–2020). B) Supervivencia libre de progresión en las pacientes en tratamiento con eribulina en nuestro centro (2014–2020). C) Supervivencia global hormonoterapia previa a eribulina. D) Supervivencia global según el número de regímenes quimioterápicos diferentes previos a eribulina. E) Supervivencia libre de progresión según el ECOG Performance Status.

Tabla 2 Análisis de Log Rank para SG y SLP atendiendo a diferentes variables

Variable	Análisis de Log Rank para SG			Análisis de Log Rank para SLP		
	Chi cuadrado	p valor	Grados de libertad	Chi cuadrado	p valor	Grados de libertad
Sobreexpresión HER2	0	0,985	1	0,545	0,46	1
ECOG PS > 2	0,62	0,431	1	4,7	0,03	1
Edad > 65 años	1,177	0,278	1	1,327	0,249	1
Receptores hormonales (ER/PR) positivos	0,047	0,829	1	1,973	0,16	1
Radioterapia previa	0,967	0,325	1	0,114	0,736	1
Cirugía previa	2,329	0,127	1	0,076	0,783	1
Hormonoterapia previa	6,056	0,014	1	1,017	0,313	1
N.º ciclos previos (≥ 3)	4,896	0,027	1	0,135	0,713	1
Triple negativo	0,047	0,829	1	1,973	0,16	1

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: receptor estrogénico; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; PR: receptor de progesterona; SG: supervivencia global.

quirúrgico, el 84,2% (32/38) hormonoterapia y el 81,6% (31/38) radioterapia. Todas las pacientes con receptores hormonales positivos (tipos luminal A y B) recibieron hormonoterapia previa, el 84,38% (27/32) eran tipo Luminal A y el 15,62% (5/32) Luminal B, siendo las 6 pacientes restantes triple negativo.

La mediana de duración de tratamiento con eribulina fue de 4,35 meses (RIQ: 2,41–6) y la mediana de ciclos recibidos fue de 6 (RIQ: 4–8,25), con un tiempo medio de seguimiento de 15,1 meses (± 12,8). Con respecto al retraso en el ciclo o la reducción de las dosis de eribulina, en el 79,0% de las pacientes existió algún retraso en el ciclo y en el 60,5% tuvo que reducirse la dosis en algún momento del tratamiento. Solo el 15,7% (6/38) no requirió ni reducción ni retraso en el ciclo. Las suspensiones del tratamiento fueron por *éxitus* en el 57,9% (22/38) de los casos y por progresión tumoral en el 39,5% (15/38). En el momento de obtención de los datos, una paciente (2,6%) continuaba en activo con el tratamiento con 18 ciclos completos recibidos.

Los resultados en SG y SLP se observan en la figura 1, junto a las curvas Kaplan–Meier de supervivencia. En el momento de corte del estudio, octubre de 2020, el 84,2% (32/38) de las pacientes habían fallecido, con una mediana de SG de 12,4 meses (IC 95% 8,3–16,5), tal y como se puede ver en la fig. 1A. En lo relativo a la SLP, la mediana fue de 6 meses (IC 95% 4,85–7,16), con una paciente en respuesta completa a más de 30 meses (fig. 1B).

Se realizó el test de Log-Rank para discernir posibles diferencias en la supervivencia atendiendo a diferentes variables de las pacientes, la enfermedad y/o el curso de la misma. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en SG distinguiendo por número de tratamientos quimioterápicos previos (< 3 o ≥ 3) y en si habían recibido hormonoterapia previa o no (fig. 1C yD y tabla 2). Con respecto a la SLP, únicamente se apreciaron diferencias estadísticamente significativas atendiendo al ECOG PS (> 2), tal y como se puede ver en la figura 1E y en los resultados que se muestran en la tabla 2.

Tras este análisis inicial, se escogieron las variables con $p \leq 0,05$ (N.º regímenes quimioterápicos previos; hormonoterapia previa) así como las variables con $p < 0,3$ (edad, cirugía previa) para realizar la regresión de Cox multivariante en SG. Se añadió la variable ECOG PS por su resultado previo en la SLP. Se realizó el mismo análisis para la SLP, con las variables con un valor de $p \leq 0,05$ (ECOG PS) y

las variables con un valor de $p < 0,3$ (edad, receptores hormonales positivos, pacientes triple negativo). El resumen de los datos se puede ver en la tabla 3.

Se obtuvo significación estadística en SG para el subgrupo pretratado con hormonoterapia ($p = 0,045$; HR: 0,34 IC 95% 0,12–0,98). Se realizó un segundo análisis atendiendo al subtipo Luminal A o B sin encontrar diferencias significativas ($p = 0,83$ para el subgrupo Luminal A; $p = 0,985$ para el subgrupo Luminal B). No se llegó a alcanzar la significación estadística cuando la eribulina se utilizó en tercera línea o posteriores ($p = 0,053$; HR: 3,35 IC 95% 0,98–11,41).

En lo relativo a SLP; se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos con ECOG PS > 2 ($p = 0,008$; HR: 0,35 IC 95% 0,16–0,75) y en aquellos tumores que presentaban receptores hormonales positivos ($p = 0,021$; HR: 0,27 IC 95% 0,09–0,82).

Con respecto a la seguridad, en la tabla 4, se enumeran las principales toxicidades presentadas, así como la proporción de las mismas. El 15,8% (6/38) y 10,5% (4/38) de las pacientes presentaron alguna toxicidad de grado 3 o 4, respectivamente, siendo la neutropenia el único efecto

Tabla 3 Análisis multivariante por regresión de Cox para supervivencia global y supervivencia libre de progresión

Variable	p valor	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
Supervivencia global				
Hormonoterapia previa	0,045	0,34	0,12	0,98
N.º líneas quimioterápicas previas ≥ 3	0,053	3,35	0,98	11,41
Supervivencia libre de progresión				
ECOG PS > 2	0,008	0,35	0,16	0,75
Receptores hormonales (ER/PR) positivos	0,021	0,28	0,09	0,82

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ER: receptor estrogénico; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PR: receptor de progesterona.

Tabla 4 Efectos adversos más comunes siguiendo la *Common Terminology Criteria for Adverse Effects* (CTCAE 5.0)

Grado	Astenia	Neuropatía	Neutropenia	Anemia	Alopecia	Hepatotoxicidad	Mucositis oral	Trombocitopenia
1	14 (37%)	7 (18%)	2 (5%)	7 (18%)	5 (13%)	6 (16%)	3 (8%)	2 (5%)
2	16 (42%)	8 (21%)	2 (5%)	3 (8%)	4 (11%)	2 (5%)	1 (3%)	1 (3%)
3	4 (11%)	3 (8%)	4 (11%)	—	—	—	—	—
4	—	—	4 (11%)	—	—	—	—	—
Total	34 (89%)	18 (47%)	12 (32%)	10 (26%)	9 (24%)	8 (21%)	4 (11%)	3 (8%)

adverso que alcanzó el grado 4. En el 100% de las pacientes se registró algún efecto adverso asociado al tratamiento con eribulina, predominando la astenia, seguido de neuropatía y neutropenia.

Discusión

Nuestra población presenta una SG inferior a la indicada en los ensayos clínicos pivotaes, 12,4 meses frente a 13,1 meses del estudio 301 y 15,9 meses del 305. Estas diferencias podrían deberse a que, en nuestra práctica asistencial diaria, nos encontramos con pacientes en peor estado general y con enfermedades avanzadas más refractarias que las pacientes de los ensayos clínicos comentados. De hecho, en los ensayos clínicos 301 y 305, las pacientes con ECOG PS 3 o superior fueron excluidas mientras que en nuestro estudio representan el 50% de la población. Otro aspecto que ha podido tener impacto en la SG es el número de pacientes ampliamente pretratadas con otros esquemas farmacoterapéuticos. En nuestra población, el 15,8% había recibido 2 líneas anteriores de tratamiento y el 84,2% 3 o más líneas de tratamiento, con una media de 4 (IC 95%: 2–7). Estos datos son similares al estudio 305 donde en torno al 85% de las pacientes habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previas, pero muy diferentes a las del estudio 301, donde este tipo de pacientes solo representan el 15%.

Con respecto a la SLP, se ha encontrado que nuestra población de pacientes presenta una mayor SLP, 6 meses, frente a los 3,7 meses y 4,1 meses para los ensayos 301 y 305, respectivamente. Esto podría justificarse por un mayor espaciado entre revisiones radiológicas en nuestra práctica habitual en comparación con el seguimiento más estricto que se lleva a cabo en el entorno controlado de un ensayo clínico. Aunque en todos los casos se han utilizado los criterios RECIST, en el estudio 305 se realizaba una revisión radiológica cada 8 ± 1 semanas, en el estudio 301 cada 4 semanas y en nuestro centro cada 8–12 semanas de promedio, con posibles retrasos puntuales por problemas logístico-asistenciales o por incapacidad de las pacientes.

La duración del tratamiento con eribulina y el número de ciclos recibidos fueron equiparables con los datos publicados en los ensayos 305 y 301, por lo que se considera que no son variables que hayan podido influir ni en la SG ni en la SLP. No obstante, se han encontrado porcentajes mayores de pacientes con algún retraso en la administración del tratamiento (79,0% frente a 49,0 y 31,8%) o reducción de la dosis por efectos adversos al tratamiento (60,5% frente a un 29,0 y 32,0%, respectivamente). Esta diferencia podría verse relacionada con las pacientes con peor estado general y altamente pretratadas con ciclos quimioterápicos.

El análisis por subgrupos muestra diferencias estadísticamente significativas en la SG en el subgrupo pretratado con hormonoterapia 13,8 meses (IC 95% 9,9-17,6) frente al no pretratado 6,5 meses (IC 95% 6,1-6,9) con un HR = 0,34 (IC 95% 0,12-0,98), lo que nos indicaría que este subgrupo de pacientes se podría beneficiar en mayor grado del tratamiento con eribulina. Todas las pacientes tratadas con hormonoterapia se incluían en tipo Luminal A y B, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos de pacientes. En relación con el número de regímenes quimioterápicos previos, se observó una mayor SG en el grupo de menos de 3 líneas de tratamiento previo, con una SG de 36,6 meses (IC 95% 7,8-65,4) frente a los 10,67 meses (IC 95% 7,42-13,92) en el grupo de 3 o más líneas previas, aunque sin encontrar significación estadística en este caso ($p = 0,053$; HR = 3,35 IC 95%: 0,98-11,41). Estos resultados no son acordes con otros publicados como los obtenidos por Jacot et al.⁸, donde sí observaron una mayor SG y SLP en las pacientes en las que el tratamiento con eribulina era la tercera o cuarta línea de tratamiento, en comparación con otros esquemas de quimioterapia en esas líneas (SLP de 4,14 meses y una SG de 11,27 meses). Es posible que la distribución dispar de las pacientes en estos subgrupos, únicamente 6 pacientes (15,8%) sin tratamiento previo con hormonoterapia y otros 6 pacientes (15,8%) con eribulina en 1ª o 2ª línea, pueda haber influido en estos resultados.

Con respecto a la SLP, se ha encontrado una mayor SLP, estadísticamente significativa, de 6,5 meses (IC 95%: 3,65-9,34) para el subgrupo de pacientes con ECOG PS > 2 y un HR = 0,35 (IC 95%: 0,16-0,75), siendo superior a la SLP del grupo de pacientes con ECOG PS ≤ 2 que fue de 3,73 meses (IC 95% 0,09-7,38). Este subgrupo de pacientes estaba balanceado con 19 pacientes (50%) en cada rama, aunque esta diferencia en la SLP no se traslada a la SG. En aquellos tumores que presentaban receptores hormonales positivos se obtuvo una mayor SLP ($p = 0,021$; HR: 0,27 IC 95% 0,09-0,82) que no se observa en SG, podría estar relacionado con la variable de hormonoterapia previa a eribulina, pero la distribución de la población es muy dispar con pocos pacientes con RRHH negativos.

Se han publicado otros estudios sobre la eficacia de la eribulina en la vida real en España. Así, Sirven et al.⁹, encontraron una SLP de 4,1 meses y una SG de 11,1 meses en su población de pacientes ampliamente pretratados. En este caso tanto la SLP como la SG son algo inferiores a la encontrada en nuestro estudio, aunque el periodo de estudio fue de 4 años.

En lo relativo a la seguridad de la eribulina, comparando con lo publicado por Cortes et al., hemos apreciado menor prevalencia de las toxicidades de grado 3 y 4, también en casos de neutropenia (32 frente 52%) pero un aumento en

casos de astenia (89 frente 54%) y de neuropatía periférica (47 frente 35%), siendo manejables y con una tolerancia aceptable.

Entre las posibles limitaciones de este estudio se encuentran, por una parte, el tamaño muestral de nuestra población de estudio, menor que la incluida en ensayos clínicos, y que puede haber afectado a los resultados obtenidos, sobre todo al dividirla para realizar el análisis por subgrupos. Por otro lado, el seguimiento más espaciado de las pacientes, si bien esto entraría dentro de la práctica clínica habitual de acuerdo con los recursos sanitarios y asistenciales disponibles. No se ha considerado como variable de estudio el tipo de lesión metastásica que mejor o peor responde al tratamiento con eribulina, como han publicado otros estudios en la vida real. Sin embargo, nuestro estudio, aunque retrospectivo, es uno de los de mayor tiempo de seguimiento de las pacientes en comparación con la evidencia publicada, apuntando el posible beneficio clínico para determinado subgrupo de pacientes.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en nuestro estudio sustentan el posicionamiento de la eribulina como una terapia alternativa en CMm tras el fracaso a uno o más regímenes quimioterápicos (antraciclinas o taxoles) con mayor eficacia en pacientes HER2- o triple negativo, o cuando la quimioterapia anti-HER2 esté contraindicada, pudiendo observarse una mayor SLP en el subgrupo de ECOG PS > 2 y una mayor SG en las pacientes pretratadas con hormonoterapia, teniendo en cuenta la limitación de una población de estudio reducida.

Responsabilidades éticas

El trabajo descrito se ha llevado a cabo de conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki), ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de Getafe (CEIM21/06), que aceptó la exención del consentimiento informado al tratarse de un estudio anónimo, retrospectivo y estando la gran mayoría de las pacientes fallecidas.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Autoría

Ignacio Patier Ruiz es el primer y principal autor del artículo. Ha contribuido generando la hipótesis del mismo, revisando la bibliografía disponible en el momento del desarrollo del estudio, participando plenamente en la concepción y el diseño del trabajo, presentando y defendiendo el mismo ante el Comité de Ética del centro, llevando a cabo la recogida de datos, así como el análisis y la

interpretación de los datos. La escritura del artículo también ha sido contribución suya, así como la revisión y la aprobación de la versión final para su publicación.

Juan Francisco Márquez Peiró ha contribuido tanto en la concepción y el diseño del trabajo como en el análisis y la interpretación de los datos, con una contribución notable en la revisión crítica del artículo con importantes contribuciones intelectuales y la aprobación de la versión final para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Javier Sánchez-Rubio Ferrández y Teresa Molina García, por su apoyo y predisposición.

Bibliografía

1. Ficha técnica HALAVEN 0,44 mg/ml solución inyectable. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015. [consultado 30 Nov 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11678001/FT_11678001.html.
2. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914–23.
3. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *JCO* [Internet]. 2015;33(6):594–601. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4892> 01/05/2021.
4. Rigueira García AI, Sánchez Álvarez L, Actualizado a partir del original Flores S, Fontanals S, Bautista J, Santos B, Clopés A. Eribulina en cáncer de mama localmente avanzado o metastático. Informe de grupo GÉNESIS de la SEFH (23/11/2012). Agosto/2015; 2021.
5. CHMP extension on indication variation assessment report for Halaven. EMA/CHMP/145938/2014; 2021.
6. ESMO-magnitude of clinical benefit scale (ESMO-MCBS) [Internet]. ESMO; 2021 [consultado 30 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>.
7. Pivot X, Marmé F, Koenigsberg R, Guo M, Berrak E, Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol*. 2016;27:1525–31. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw203>.
8. Jacot W, Heudel P, Fraise J, Gourgou S, Guiu S, Dalenc F, et al. Real-life activity of eribulin mesylate among metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;145(12):3359–69. <https://doi.org/10.1002/ijc.32402> 01/05/2021.
9. Sirvén MB, Fernández-Ortega A, Stradella A, Morilla I, Faló C, Vázquez S, et al. Real-world efficacy and safety of eribulin in advanced and pretreated HER2-negative breast cancer in a Spanish comprehensive cancer center. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2019;20(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0367-x> 01/05/2021.