



# **Evaluación del tratamiento adyuvante con Trastuzumab en el Cáncer de Mama operable**

## **Grupo de Seguimiento**

Dr. Henry Albornoz, Dr. Fernando Correa, MSc. Gustavo Saona, Lic. Isabel Wald, Lic. Marcela Bladizzoni, Dr. Abayuba Perna.

**Fondo Nacional de Recursos**

**Marzo 2011**

## Introducción

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) inició en el año 2005 un proceso de incorporación de medicamentos de alto costo a su canasta de cobertura financiera. Dentro de los medicamentos incorporados se incluyó el tratamiento de algunas patologías oncológicas en determinadas condiciones, las cuales fueron establecidas en las respectivas normativas de cobertura.

En el Uruguay el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres y es la principal causa de muerte por cáncer en dicho género. Da cuenta de aproximadamente 1800 casos nuevos y 600 muertes por año <sup>(1)</sup>. Existen marcadas variaciones geográficas en las tasas de incidencia y mortalidad en América Latina; Uruguay se encuentra entre los países con incidencia más elevadas en la región, pero con una sostenida tendencia al descenso en la mortalidad <sup>(2)</sup>.

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de administración parenteral dirigido contra el dominio extracelular de la glicoproteína HER2. La misma actúa como receptor tirosina-kinasa y media en el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular. La amplificación del gen HER2/neu o la sobre-expresión significativa de la proteína HER2 ocurre en aproximadamente el 15 a 25% de los cánceres de mama y es predictiva de la sensibilidad a terapias dirigidas contra diferentes dominios funcionales de esta proteína, tales como trastuzumab y lapatinib <sup>(3)</sup>.

Algunos ensayos clínicos randomizados abiertos con seguimientos de 3 y 4 años, demostraron que el trastuzumab en adyuvancia prolonga la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama precoz. Los protocolos de tratamiento han incluido la administración de trastuzumab en forma concomitante con taxanos (NSABP B-31, NACCTG N9831-ramaC, BCIRG006, FinHer) <sup>(4, 5, 6)</sup> o secuencial a planes de quimioterapia (con o sin taxanos) (NACCTG N9831-rama B, PACS 04) <sup>(4, 7)</sup>, siguiendo (NSABP B-31, BCIRG006, HERA) <sup>(4, 5, 8)</sup> o precediendo (FinHer) al plan de quimioterapia <sup>(6)</sup>. La duración del tratamiento adyuvante ha sido de 9 semanas en el estudio FinHER, de un año en la mayoría de los otros estudios y dos años en la rama de dos años del estudio HERA. La mayoría de estos estudios también han demostrado efectividad en prolongar la supervivencia global (N9831/B31, BCIRG 006, FinHer, HERA) <sup>(4, 5, 6, 8)</sup>.

Los estudios clínicos también han reportado efectos secundarios, fundamentalmente efectos tóxicos cardíacos. A pesar de la utilización de diferentes definiciones y de la inclusión en la misma de distintos grados de severidad, es claro que dicho tratamiento se ha asociado a la ocurrencia de toxicidad cardíaca, en algunos casos severa (insuficiencia cardíaca severa o muerte). La incidencia de cardio-toxicidad severa fue más frecuente cuando la quimioterapia inicial incluyó doxorubicina y ciclofosfamida (2,3 - 4,1%) <sup>(5, 9, 10)</sup>, pero también ocurrió con otros planes de quimioterapia (0,6 - 1,27%). Además, con el esquema de un año de adyuvancia con trastuzumab, 7,1 - 34% de los pacientes han presentado descenso significativo de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) en forma asintomática <sup>(3, 4, 9, 10)</sup>. Por otra parte, 8,5 a 28% de los pacientes han suspendido el tratamiento, la mayoría de las suspensiones fueron por efectos adversos cardíacos (4 a 19% de los pacientes tratados) <sup>(3, 4, 7, 10)</sup>.

La incorporación de la cobertura del tratamiento adyuvante con Trastuzumab se realizó en forma progresiva; inicialmente en octubre de 2006 se inició la cobertura de las

pacientes con cáncer operables (no avanzados) con ganglios linfáticos axilares positivos. En octubre de 2007 se agregó la cobertura de las pacientes con ganglios linfáticos axilares negativos y alto riesgo de diseminación, definida como tumor mayor a 2 cm de diámetro y con receptores positivos para estrógenos o progesterona o tumor menor a 1 cm y negativo para receptores de estrógenos o progesterona (4). Finalmente, a partir de octubre de 2008 se comenzó a cubrir el tratamiento adyuvante con trastuzumab en todas las situaciones de cáncer de mama no metastático con tumor primario con componente invasivo mayor a 1 cm.

## **Objetivos**

Evaluar la eficacia, la tolerancia y los resultados del tratamiento adyuvante con Trastuzumab en los pacientes con cáncer de mama operable.

## **Metodología**

Se realizó un estudio observacional de la cohorte de pacientes que iniciaron tratamiento bajo cobertura del FNR desde el inicio de la cobertura en octubre de 2006 hasta el 31 de marzo de 2009.

La normativa de cobertura del FNR incluye los pacientes con cáncer de mama primario operable que cumplen los siguientes criterios de inclusión (11):

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama.
- Con axila positiva o con axila negativa con tumor primario cuyo componente invasor sea de 1 cm o mayor.
- Tumor primario HER2/neu positivo por inmunohistoquímica (IHQ) utilizando un método validado y con intensidad 3+ (>30% de células en componente invasor), o positivo por FISH y/o CISH.
- Edad menor o igual a 70 años.
- Performance Status (Karnofsky): 1- 2.
- Previsión al diagnóstico que la paciente tolerará en dosis y frecuencia el protocolo de tratamiento previsto .
- Tiempo transcurrido desde el fin de la quimioterapia adyuvante menor a 3 meses.

Se excluyen de la normativa de cobertura los pacientes con:

- Cáncer de mama loco-regionalmente avanzado y/o con metástasis a distancia.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía, o FEVI menor a 55% luego de completada la quimioterapia adyuvante.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes portadoras de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal.

- Pacientes con niveles de glóbulos blancos menor a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menor a 100.000; previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

#### Fuente de datos

La información se obtuvo de los formularios pre-codificados enviados al FNR por los médicos tratantes. El formulario de solicitud de inicio de tratamiento (Anexo I) contiene la información referente al diagnóstico, a la estadificación de la enfermedad (I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV), a los factores pronósticos (tamaño tumoral, compromiso ganglionar axilar y presencia de receptores de estrógenos, de progesterona y HER 2/neu), a la situación clínica al inicio del tratamiento (cáncer de mama precoz o avanzado). Contienen además la información sobre los tratamientos previos recibidos, las comorbilidades y la FEVI. El formulario de solicitud de dosis mensual informa sobre la situación del paciente (vivo o fallecido), la continuidad, el cambio o la suspensión del tratamiento y el motivo de los mismos, así como la tolerancia y los efectos adversos del tratamiento durante el mes en curso (Anexo II).

El seguimiento hasta completar el año de tratamiento estuvo protocolizado en el documento de la normativa establecida por el FNR. Dicho protocolo estableció la comunicación de situación clínica del paciente en el formulario de solicitud de dosis mensual y en el formulario de realización al finalizar el año de tratamiento adyuvante. El seguimiento se completó mediante llamadas telefónicas a todos los pacientes. En la llamada, una Licenciada en Enfermería realizó una entrevista prediseñada, la cual fue ingresada simultáneamente en un soporte informático. En la entrevista se registró la situación del paciente (vivo o fallecido), situación de la enfermedad (enfermedad activa o no), fecha de recurrencia de la enfermedad, nuevos tratamientos quimioterápicos, radioterápicos o cirugía y fecha de los mismos y eventos adversos que hubieran motivado la suspensión del tratamiento.

Toda la información fue ingresada prospectivamente en el sistema informático del FNR y estuvo disponible para la conformación de la base de datos del estudio.

Para la información de fallecimiento se obtuvo información del registro de fallecimientos del MSP, de la seguridad social, de los formularios de dosis posterior y realización y de las entrevistas telefónicas.

#### Resultados analizados

Se analizaron los siguientes resultados:

- a) supervivencia global, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento por el FNR (Fecha de autorización) hasta el fallecimiento (evento) o pérdida de seguimiento (censura).
- b) supervivencia libre de enfermedad, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la ocurrencia de un evento combinado que incluyó recurrencia de la enfermedad de acuerdo a los criterios RECIST (12), ocurrencia de cáncer de mama contralateral, de otro cáncer no mamario diferente de cáncer de piel baso o espinocelular o carcinoma in-situ de cuello uterino o muerte por cualquier causa (3, 4, 13).
- c) tolerancia, medida por la proporción de pacientes en quienes se reportaron efectos adversos al tratamiento. Los efectos adversos cardíacos incluyeron descenso de la FEVI  $\geq 10\%$  respecto al valor basal al iniciar el tratamiento o descenso a un valor absoluto de FEVI  $< 45\%$ , desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias cardíacas.
- d) seguridad, medida por la proporción que presentaron efectos adversos severos y que requirieron interrupción del tratamiento.

### Análisis Estadístico

Para la descripción de las variables se calcularon proporciones para las variables cualitativas y medias, desvío estándar, mediana y percentiles para las variables cuantitativas. Para la comparación de proporciones se utilizó el test de chi cuadrado y para la comparación de variables cuantitativas el test de t o análisis de varianza para variables de distribución normal y test no paramétricos para distribuciones no normales.

Para la estimación de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para la comparación se realizó el test de log rank, Breslow o Tarone-Ware. Se estimó la proporción de supervivencia puntual a los 3, 6 y 12 meses y la mediana y el P75 para los tiempos de supervivencia.

Los resultados se estratificaron según la edad, la presencia o ausencia de compromiso ganglionar axilar, el estadio TNM y la presencia de receptores hormonales.

## **Resultados**

En el período analizado se solicitó tratamiento adyuvante con Trastuzumab para 214 pacientes con cáncer de mama, se autorizó la cobertura en 170 pacientes (79,5%). La mediana del tiempo entre el ingreso de la solicitud de tratamiento al FNR y la autorización se ubicó en 17 días. En la tabla 1 se muestra los percentiles del tiempo entre la solicitud y la autorización.

**Tabla 1. Tiempo entre la solicitud y la autorización del tratamiento.  
Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

	Percentiles del tiempo entre la solicitud y la autorización						
	5	10	25	50	75	90	95
<b>Tiempo entre solicitud y autorización (días)</b>	0	1	6	17	34	52	78

### Población tratada

De los 170 pacientes para quienes se autorizó el tratamiento, 169 pacientes lo recibieron. En la tabla 2 se muestra las características demográficas de los 169 pacientes tratados. En la tabla 3 se muestran la prevalencia de los factores pronósticos en la población tratada.

**Tabla 2. Características demográficas de la población tratada.  
Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

<b>Característica</b>	<b>N (%) (N=169)</b>
<b>Edad (años)</b>	
Media	49,1 (10,6)
Mediana ( RIQ)	48 (44 – 57)
<b>Género Femenino</b>	169 (100%)
<b>Subsector Asistencia</b>	
Público	35 (20,7%)
Privado	134 (79,3%)
<b>Procedencia Geográfica</b>	
Montevideo	81 (47,9%)
Interior	88 (52,1%)

**Tabla 3. Factores pronósticos en la población tratada.  
Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Característica		N (%) (N=169)
<b>Estadificación TNM</b>	I	18 (10,7%)
	II A	53 (31,4%)
	II B	41 (24,3%)
	III A	42 (24,9%)
	III C	13 (7,7%)
	Sin dato	2 (1,2%)
<b>Tiempo desde el Diagnóstico (meses)</b>	Mediana	9,3
	P25	7,3
	P75	12
<b>Compromiso ganglionar axilar</b>	Sin compromiso	33 (19,5%)
	1 a 3 ganglios	65 (38,5%)
	4 a 9 ganglios	47 (27,8%)
	Más de 10 ganglios	24 (14,2%)
<b>Receptores Estrógenos</b>	Positivos	81 (47,3%)
	Negativos	87 (51,5%)
	No realizados/Sin Dato	1 (0,6%)
<b>Receptores Progesterona</b>	Positivos	67 (39,6%)
	Negativos	99 (58,6%)
	No realizados/Sin Dato	3 (1,8%)
<b>Estado Menopáusico</b>	Pre-menopausia	86 (50,9%)
	Post-menopausia	73 (43,2%)
	Indeterminado	10 (6%)

En la tabla 4 se muestra la prevalencia de pacientes con comorbilidades y la incidencia de las principales de ellas. Se muestra además la situación funcional al momento de la solicitud del tratamiento.

**Tabla 4. Comorbilidades y situación funcional en la población tratada  
Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Característica		N (%) (N=169)
<b>Una o más comorbilidades</b>		65 (38,5%)
<b>Nº Comorbilidades</b>	0	104 (61,5%)
	1	46 (27,2%)
	2	11 (6,5%)
	≥ 3	8 (4,8%)
<b>Comorbilidad Cardiovascular</b>	HTA	28 (16,6%)
	Arritmia	25 (14,8%)
		2 (1,2%)
<b>FEVI basal (N= 150)</b>	Media (DS)	64,5 (5,9)
	Mediana	65
	P25	60
	P75	68
<b>Comorbilidad Metabólica</b>	Obesidad	47 (27,8%)
	Hipotiroidismo	39 (23,1%)
	Hipertiroidismo	6 (3,6%)
		4 (2,4%)
<b>Comorbilidad Respiratoria</b>		8 (4,7%)
<b>Comorbilidad otro cáncer</b>		9 (5,3%)
<b>Capacidad Funcional</b>		
Actividad irrestricta		158 (92,9%)
Actividad normal con limitaciones		1 (0,6%)
Sin Dato		10 (5,9%)

En la tabla 5 se muestra los tratamientos previos recibidos y el plan de quimioterapia previa o concomitante que se planificó al momento de la solicitud del tratamiento con trastuzumab.

**Tabla 5. Tratamientos previos y concomitantes en la población tratada  
Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Característica		N (%) (N=169)
Tratamientos previos	Radioterapia previa	95 (56,2%)
	Quimioterapia previa	169 (100%)
	AC	56 (33,1%)
	TAC	26 (15,4%)
	FAC	26 (15,4%)
	AC → Taxano	32 (18,9%)
	FAC → Taxano	10 (5,9%)
	TC	9 (5,3%)
	AT	6 (3,6%)
	Otros	2 (1,2%)
	Sin Dato	2 (1,2%)
Quimioterapia adyuvante concomitante	AC	24 (14,2%)
	TAC	19 (11,2%)
	FAC	22 (12,9%)
	AC → Taxano	64 (37,9%)
	FAC → Taxano	14 (8,3%)
	TC	9 (5,3%)
	AT	4 (2,4%)
	TAC → Goserelina	4 (2,4%)
	Otros	9 (5,3%)
<b>Exposición a Antracíclicos</b>		<b>158 (93,5%)</b>

AC: Adriamicina-Ciclofosfamida

TAC: Docetaxel-Adriamicina-Ciclofosfamida

FAC: 5-Fluoruracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida TC: Docetaxel-Ciclofosfamida

AT: Adriamicina-Taxano

### **Supervivencia Global**

La mediana del tiempo de seguimiento se ubicó en 957 días y los P75 y 25 en 740 y 1176 días, respectivamente. Fallecieron 20 pacientes durante el seguimiento.

En la tabla 6 se muestra la supervivencia global a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según el estrado de edad de los pacientes a la solicitud.

**Tabla 6. Supervivencia Global según la edad al inicio del tratamiento.  
Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Grupo de Edad	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Menores de 50 años N= 97	97,9% (1,4) N=95	96,9% (1,8) N=94	90,7% (3) N=73	87% (3,8) N=31
50 a 59 años N=38	100% N=38	97,4% (2,6) N=37	97,4% (2,6) N=30	90,3% (5,4) N=9
60 años o más N=34	100% N=34	100% N=34	91,2% (4,9) N=17	68,4% (14,9) N=5
Total N=169	98,8% (0,8) N=168	97,6 % (1,2) N=165	92,2% (2,1) N=118	84,9% (3,4) N=45

p= 0.58 T. de log rank de tendencia #: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

En la tabla 7 se muestra la supervivencia global a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según la situación de los ganglios linfáticos axilares al inicio del tratamiento.

**Tabla 7. Supervivencia Global según la situación de los ganglios axilares al inicio del tratamiento. Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Grupo según estado de ganglios axilares	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Ganglios Axilares negativos N= 33	100% N=33	100% N=33	100% N=20	
1-3 Ganglios Axilares positivos N=65	98,5% (1,5) N=64	98,5% (1,5) N=64	95,4% (2,6) N=47	92,3% (3,9) N=26
≥ 4 Ganglios Axilares positivos N=71	98,6% (1,4) N=70	95,8% (2,4) N=68	85,8% (4,2) N=51	75% (5,9) N=19
Total N=169	98,8% (0,8) N=168	97,6 % (1,2) N=165	92,2% (2,1) N=118	84,9% (3,4) N=45

p=0,001 T. de log rank de tendencia #: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

En la tabla 8 se muestra la supervivencia global a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según la estadificación TNM al inicio del tratamiento.

**Tabla 8. Supervivencia Global según Clasificación TNM al inicio del tratamiento. Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Estadío TNM	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Estadío I N= 18	100% N=18	100% N=18	100% N=11	
Estadío II N= 94	98,9% (1,1) N=93	97,9% (1,5) N=92	93,6% (2,5) N=70	89,7 (3,7) N=30
Estadío III N= 55	98,2% (1,8) N=54	96,4% (2,5) N=53	87,1% (4,6) N=45	74,6% (7,1) N=14
Total N=167	98,8% (0,8) N=165	97,6 % (1,2) N=163	92,1% (2,1) N=116	85,2% (3,4) N=44

p=0,01 T. de log rank de tendencia #: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

En la tabla 9 se muestra la supervivencia global a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según la presencia o ausencia de receptores hormonales a nivel del tumor.

### **Supervivencia Libre de Enfermedad**

Se completó el seguimiento respecto la situación de la enfermedad en 157 pacientes, 35 de ellos presentaron progresión.

En la tabla 10 se muestra la supervivencia libre de enfermedad a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según el estrado de edad de los pacientes a la solicitud.

**Tabla 9. Supervivencia Global según la presencia de receptores hormonales en el tumor. Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Estado de Receptores Hormonales	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Receptores Hormonales Negativos N= 79	97,5% (1,8) N=77	94,9% (2,5) N=75	88,5 (3,6) N=54	81,6 (5,1) N=18
Receptores Hormonales Positivos N=86	100% N=86	100% N=86	95,3 (2,3) N=62	88,6% (4,4) N=34
Total N=165	98,8% (0,9) N=163	97,6 % (1,2) N=161	92,1% (2,1) N=116	85,2% (3,4) N=44

p=0,11 T. de log rank

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

**Tabla 10. Supervivencia Libre de Enfermedad según la edad al inicio del tratamiento. Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Grupo de Edad	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Menores de 50 años N= 88	97,7% (1,6) N=86	90,9% (3,1) N=80	90,7% (3) N=73	80,5% (4,3) N=52
50 a 59 años N=37	100% N=37	97,3% (2,7) N=36	88,6% (5,4) N=23	83,7 (7) N=8
60 años o más N=32	100% N=32	96,9% (3,1) N=31	77,7% (8,3) N=15	56,2% (12,5) N=4
Total N=157	98,7% (0,9) N=155	93,6 % (1,9) N=147	82% (3,2) N=90	76,1% (3,9) N=36

p= 0.33 T. log rank

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

En la tabla 11 se muestra la supervivencia libre de enfermedad a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según la situación de los ganglios linfáticos axilares al inicio del tratamiento.

**Tabla 11. Supervivencia Libre de Enfermedad según la situación de los ganglios axilares al inicio del tratamiento.**

**Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Grupo según estado de ganglios axilares	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Ganglios Axilares negativos N= 23	100% N=23	95,7% (4,3) N=22	90,3% (6,5) N=14	
1-3 Ganglios Axilares positivos N=60	98,3% (1,7) N=59	98,3% (1,7) N=59	91,6% (3,6) N=41	86,4% (4,9) N=22
≥ 4 Ganglios Axilares positivos N=66	98,5% (1,5) N=65	86,4% (4,2) N=57	69,1% (5,8) N=35	61,3% (6,7) N=14
Total N=157	98,7% (0,9) N=155	93,6 % (1,9) N=147	82% (3,2) N=90	76,1% (3,9) N=36

p<0,001 log rank de tendencia

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

En la tabla 12 se muestra la supervivencia libre de enfermedad a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según la estadificación TNM al inicio del tratamiento.

**Tabla 12. Supervivencia Libre de Enfermedad según Clasificación TNM al inicio del tratamiento. Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Estadio TNM	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Estadio I N= 17	100% N=17	100% N=17	82,2% (12,4) N=7	
Estadio II N= 88	98,9% (1,1) N=87	95,5% (2,2) N=84	89,6% (3,3) N=58	84,2% (4,3) N=26
Estadio III N= 50	98% (2) N=49	88% (4,6) N=44	69,1% (6,7) N=24	60,9% (8) N=10
Total N=155	98,7% (0,9) N=153	93,5% (2) N=144	82,5% (3,1) N=88	76,5% (3,9) N=36

p=0,006 T. log rank; comparación pareada: A) I vs II, p=0,98, B) I vs III, p=0,137, C) II vs III, p=0,002  
#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

En la tabla 13 se muestra la supervivencia libre de enfermedad a 3, 12, 24 y 36 meses desde la autorización, en la población total y según la presencia o ausencia de receptores hormonales a nivel del tumor.

**Tabla 13. Supervivencia Libre de Enfermedad según la presencia de receptores hormonales. Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Estado de Receptores Hormonales	Proporción de Supervivencia			
	3 meses #	12 meses #	24 meses #	36 meses #
Receptores Hormonales Negativos N= 74	97,3% (1,9) N=72	90,5% (3,4) N=66	74,7 (5,2) N=38	71,8 (5,7) N=15
Receptores Hormonales Positivos N=79	100% N=79	96,2% (2,2) N=76	88,2 (3,7) N=50	81,3% (5,1) N=20
Total N=153	98,7% (0,9) N=151	93,5 % (2) N=142	81,6% (3,2) N=88	76,5% (3,9) N=35

p=0,11 T. log rank.

#: el valor entre paréntesis corresponde al error estándar

### **Efectos Adversos**

Se obtuvo información referente a efectos adversos en 169 pacientes. Cincuenta y un pacientes (30,2%) presentaron efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes fueron los cardiovasculares, los cuales ocurrieron en 34 pacientes (20,1%). Diecisiete pacientes (10,1%) interrumpieron o suspendieron el tratamiento por efectos adversos, 14 (8,3%) por toxicidad cardíaca.

Respecto a la toxicidad cardíaca, se obtuvo información de valores de FEVI en el seguimiento en 141 pacientes. Sesenta y tres pacientes (44,7%) presentaron descenso de la FEVI, 23 (16,3%) presentaron un descenso igual o mayor a 10% del valor basal y el promedio de descenso máximo fue 3,3 puntos porcentuales. La mediana de la FEVI mínima fue 62% y los P25 y P75 fueron 58 y 65%, respectivamente.

La información de los efectos adversos se obtuvo de los formularios de solicitud de dosis mensual en 29 casos, de los formularios de realización de tratamiento en 11 pacientes, del análisis de los valores de FEVI reportados en 23 pacientes y de la entrevista telefónica en 12 pacientes.

**Tabla 13. Efectos Adversos al tratamiento.**  
**Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

<b>Incidencia acumulada de Efectos Adversos</b>		51 (30,2%)
<b>Fuente de información</b>	Solicitud de dosis posterior	29 pacientes
	Realización	11 pacientes
	Descenso FEVI $\geq$ 10%	23 pacientes
	Llamada telefónica	12 pacientes
<b>Tipo de Efecto Adverso</b>	Cardiovascular	34 (20,1%)
	Reacción a Infusión	3 (1,8%)
	Otros	15 (8,9%)
<b>Suspensión del tratamiento por Efecto Adverso</b>		17 (10,1%)
	Transitoria	3
	Definitiva	14
<b>Suspensión causada por toxicidad Cardíaca</b>		14 (8,3%)

### Efectos Adversos Cardiovasculares

La presencia de efectos adversos cardiovasculares se asoció a la edad y a la presencia del antecedente personal de HTA (Tabla 14). La presencia de obesidad y el valor del IMC basal no alcanzaron la significación estadística y el valor de FEVI basal y la utilización de antracíclicos no se asociaron a la ocurrencia de cardiotoxicidad.

**Tabla 14. Factores Asociados Cardio-toxicidad.**  
**Tratamiento adyuvante con Trastuzumab. Cáncer de mama. Octubre 2006-Marzo 2009.**

Factor	Cardiotoxicidad		Total N=169	
	Si N=34	No N=135		
<b>Edad#</b>	Media (DE)	53,3 (9,4)	48,5 (10,7)	49,1 (10,6)
	Mediana	55	48	48
	P25 – P75	45,5 – 60,5	42 – 66	44 - 57
<b>Edad##</b>	Menor 35 años	5,6% (1)	94,4% (17)	18 (100%)
	35 a 49 años	17,7% (14)	82,3% (65)	79 (100%)
	50 a 59 años	26,3% (10)	73,7% (28)	38 (100%)
	60 años o más	26,5% (9)	73,5% (25)	34 (100%)
<b>Antecedente de HTA*</b>	Si	36% (9)	64% (16)	25 (100%)
	No	17,4% (25)	82,6% (119)	144 (100%)
<b>IMC**</b>	Media (DE)	27,6 (6,2)	25,6 (5,4)	26,1 (5,4)
	Mediana	26,4	25,3	25,5
	P25 – P75	23 – 31,6	21,8 - 28,6	22,3 – 28,8

#: p=0,019 (T. de Mann-Whitney)

##: p=0,056 (T. de chi cuadrado de tendencia)

\*: p=0,032 (T. de chi cuadrado)

\*\*: p=0,17 (T. de Mann-Whitney)

## **Discusión**

Se analizó la población de pacientes que solicitaron y recibieron tratamiento adyuvante con Trastuzumab para cáncer de mama operable. La mediana del proceso de autorización en los pacientes tratados tuvo una duración de 17 días y 75% de ellos se autorizaron dentro del mes de la solicitud. Este período de tiempo parece adecuado considerando que el tratamiento se realiza en carácter de adyuvancia, presenta un grado de efectos adversos relativamente importante en cuanto a severidad y frecuencia y el abandono ha sido frecuente en algunos estudios publicados.

La gran mayoría (80%) de las solicitudes se encontraron incluidas dentro de la normativa de cobertura del FNR<sup>11</sup> y fueron autorizadas.

La población tratada estuvo constituida por mujeres jóvenes, con una mediana de edad de 48 años (75% menores a 57 años) y la mitad de ellas en etapa pre-menopáusica. Este perfil de edad coincide con el publicado en la mayoría de los estudios clínicos de tratamiento adyuvante con Trastuzumab<sup>(3-7)</sup> (Tabla 15).

En lo referente a la situación del cáncer al momento del inicio del tratamiento, de acuerdo con los criterios de inclusión en la normativa del FNR, la población estuvo constituida por pacientes con cáncer operable. Respecto a estadío de la enfermedad en la clasificación TNM, 10% fueron estadío I, más de la mitad fueron estadío II y 30% se encontraban en estadío III. La mayoría de los pacientes incluidos tenían compromiso de ganglios linfáticos axilares (mayoritariamente menos de 4) y 20% no tenían compromiso ganglionar axilar al inicio del tratamiento. Considerando estas características, la población tratada en el FNR presenta características que la hace más semejante a las poblaciones incluidas en los estudios HERA<sup>(3)</sup> o FinHer<sup>(6)</sup>. La mediana del tiempo entre el diagnóstico y la autorización del tratamiento por el FNR fue 9 meses, tiempo también muy similar al del estudio HERA.

El perfil de comorbilidades mostrado por la población tratada en el FNR estuvo de acuerdo con de una población de mujeres relativamente jóvenes. Aproximadamente 40% presentaron comorbilidades y las más frecuentes fueron la obesidad y la hipertensión arterial. Es de destacar que ambas han sido reportadas como factores que se han asociado a la ocurrencia de efectos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con Trastuzumab.

La gran mayoría de los pacientes se encontraban con muy buena capacidad funcional basal, lo cual es coincidente con la edad de la población y con que analizamos una población con cáncer no avanzado, que recibió tratamiento adyuvante.

Toda la población había recibido o estaba recibiendo quimioterapia y por lo tanto recibieron el Trastuzumab en forma secuencial o concomitante con la quimioterapia, respectivamente. La casi totalidad de la población (93,5%) había recibido o estaba recibiendo quimioterapia que incluyó antracíclicos; lo cual es muy importante al momento de analizar la ocurrencia de cardiotoxicidad.

Respecto a la supervivencia a mediano plazo, la supervivencia global de la población a tres años de autorizado el tratamiento fue 85%. La misma fue, en valores absolutos, 7,5 a 9% menor que la reportada en la población tratada con Trastuzumab en los estudios randomizados internacionales<sup>(3-7)</sup>. La diferencia fue menor con los resultados reportados en el estudio HERA, el cual incluyó un perfil global de pacientes de mayor similitud al de los pacientes incluidos en la cobertura del FNR y de forma similar a lo ocurrido en la población tratada bajo cobertura del FNR, los planes de quimioterapia previos tampoco estuvieron pre-establecidos en el protocolo del estudio<sup>(3)</sup>. La supervivencia observada en la población incluida en el análisis del FNR es aceptable, considerando que son resultados observados en una población no seleccionada de pacientes, asistidos en múltiples instituciones y reflejan los resultados en la asistencia en el “mundo real”. La supervivencia fue menor en los pacientes mayores de 60 años, en los con mayor compromiso de ganglios linfáticos axilares, en los con estadíos TNM más avanzados y en los con receptores hormonales negativos. Estos factores han sido demostrados como factores de riesgo para una peor evolución del cáncer de mama<sup>(14)</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad a tres años fue 76%. La misma se ubicó, en valores absolutos, 10-11% por debajo de la reportada en los estudios internacionales<sup>(3-</sup>

7). También aquí los resultados observados se aproximan más a los reportados en el estudio HERA<sup>(3)</sup>. Son también valideros los mismos comentarios respecto a que son resultados del mundo real y en una población no seleccionada. Los pacientes mayores de 60 años, con compromiso metastásico de 4 o más ganglios axilares, en estadios TNM más avanzados (II y III) y con receptores hormonales negativos tuvieron también peor evolución respecto a la supervivencia libre de enfermedad. En los pacientes con compromiso ganglionar más avanzado ( $\geq 4$  ganglios axilares) la diferencia en la supervivencia libre de enfermedad respecto a los estudios internacionales fue mayor (80% en el estudio HERA y 85% en los estudios B-31/N9831, comparado con 61%), elemento que deberá ser analizado con mayor profundidad.

En cuanto a los efectos adversos, en la población analizada se detectaron efectos adversos al tratamiento en 30% de los pacientes. Esta cifra es similar a la referida en las publicaciones internacionales, en las que 7 a 34% de los pacientes que reciben tratamiento adyuvante con trastuzumab han presentado efectos adversos. Por otra parte, 10% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos, la mayoría en forma definitiva. En los estudios internacionales, 10 a 28% de los pacientes han suspendido el tratamiento. (Tabla 15)

Los efectos adversos cardiovasculares han sido los más significativamente asociados a este fármaco. En la población analizada, 20% de los pacientes presentaron efectos adversos cardiovasculares y éstos fueron la principal causa de suspensión del tratamiento (8%). La ocurrencia de efectos adversos cardiovasculares en los estudios publicados ha sido variable, dependiendo de las definiciones utilizadas, de los criterios de seguimiento y de los planes de quimioterapia a los cuales se agregó el trastuzumab. Se ha referido mayor incidencia de efectos cardíacos cuando el trastuzumab se administró concomitantemente con planes que incluyeron antracíclicos o se agregó secuencialmente a planes que incluyeron antracíclicos o antracíclicos asociados a taxanos y menor toxicidad cuando el tiempo de tratamiento adyuvante fue menor<sup>(15)</sup>.

En la población analizada en el FNR, el antecedente de Hipertensión arterial y la mayor edad se asociaron a mayor riesgo de toxicidad cardíaca. Estos factores también han sido encontrados como favorecedores de mayor riesgo de toxicidad cardíaca en los estudios N9831 y NSABP B-31<sup>(9, 10)</sup>.

## **Conclusiones**

La población que recibió tratamiento adyuvante con trastuzumab mostró características similares a las incluidas en los estudios internacionales, especialmente con la incluida en el estudio HERA. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fue inferior a la reportada en los estudios internacionales, aunque probablemente esa diferencia sea la esperada considerando la selección de los pacientes y la protocolización en los centros que participan en los estudios internacionales. La incidencia de efectos adversos, especialmente cardíacos, fue similar a la reportada internacionalmente y la frecuencia y motivo de suspensión de tratamiento también fueron similares. Un cuidadoso seguimiento de la toxicidad cardíaca, especialmente en los pacientes de mayor edad y en los con antecedentes cardiovasculares, es muy importante. Nuevas evaluaciones con mayor tiempo de seguimiento serán necesarias para confirmar estos resultados.

Tabla 15. Resumen de los principales estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante.

<b>Título/Año</b>	N9831 <sup>9</sup> / 2005	B-31 <sup>10</sup> / 2005	N9831-B31 <sup>4</sup> / 2005	HERA <sup>3</sup> /2005	PACS-04 <sup>1</sup> / 2009	FinHER <sup>6</sup> / 2006
<b>Nº Enrolados/Incluidos</b>	3505 / 1944	2043 / 1736		3387 /	3010 (528) /528	1010 (232)/231
<b>Edad</b>	< 50 50 – 59 ≥ 60	50% 32% 18%	52% 32% 16%	52% (Mediana 49) 32% 16%	Mediana 49	Mediana 50
<b>Criterios Inclusión</b>	Axila neg alto riesgo y Axila positiva	Axila positiva	Ver estudios individuales	Axila positiva y Axila negativa	Axila positiva	Axila positiva y Axila negativa
<b>Diseño</b>	3 ramas, D+C x4ciclos y 1. AC x4 => Pacl x12s 2. T x52s 3. AC x4=> Pacl+T x12s => T x40s	2 ramas 1.AC x4=>Pacl x4 o 12s 2.ACx4=>Paclx4 o12s + T x12s => T x40s	Ver estudios individuales	3 ramas, post-Ro QT 1. Observación 2.T 1 año 3.T 2 años	2 ramas, rand. 2ria 1.Observación 2.T 1 año	2 ramas, rand 2ria 1. Observación 2. T 9 semanas
<b>Sit. Ganglionar Axilar</b>						
Axila Negativa	11%	0%		32%	0%	22%
1-3 ganglios axilares	50%	57%		29%	60%	50%
4 o más	39%	43%		28%	40%	28%
<b>Recept. Hormonales</b>						
Progesterona Positivos	39%	39%			58% R Horm +	29%
Estrogrogenos Positivos	51%	52%				44%
<b>Sup. Libre Enfermedad</b>	Rama 2, => T x 52s	Rama 2	Rama2 (ambos)	Rama 2	Rama 2	Rama 2
Todos (A+ y A-)	1 año 2 años 3 años 98% 93% 87%	1 año 2 años 3 años 96% 92% 87%	1 año 2 años 3 años 97% 92% 87%	1 año 2 años 3 años 95% 85,8% 80,6%	3 años 80,9%	1 año 2 años 3 años 97,4% 91,3% 89,3%
Axila -	98%					
Axila +, 1-3 ganglios +			98% 95% 93%	93,8%		
4-9 ganglios +			97% 91% 85%	89,7% 80,2%*		
R. Estrógenos positivos			98% 94% 91%	91,2%		
Negativos			96% 89% 82%	84,4%		
<b>Supervivencia Global</b>						
Todos (A+ y A-)			99% 97% 94,3%	98% 96% 92,4%	95%	98,3% 97,4% 96,3%
<b>Efectos Adversos</b>				11% (Grado III/IV)		
<b>Cardio-toxicidad</b>	2,9% (severa) 15% (susp. x cardiotox.)	4,1% (severa) 19% (susp.x cardiotox.) 34% (caída FEVI>10%)		8,8% (severa 2%) 4%(susp.x cardiotox)	17,5%(susp.xcardiot)	0,9% (severa)
<b>Suspensión Tratam.</b>		28% permanente 31% discont. transitor		10%	24,8%	

AC: Adriamicina-Ciclofosfamida TAC: Docetaxel-Adramicina-Ciclofosfamida FAC: 5-Fluoruracilo-Adriamicina-Ciclofosfamida TC: Docetaxel-Ciclofosfamida  
 AT: Adriamicina-Taxano Pacl: Paclitaxel QT: quimioterapia Ro: radioterapia T: Trastuzumab

## Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadísticas. Casos de muertes por los tres principales tipos de cánceres. Disponible en: [www.ine.gub.uy/banco%20de%20datos/soc\\_salud/MuertesxC%20E1ncer%20Mujeres.xls](http://www.ine.gub.uy/banco%20de%20datos/soc_salud/MuertesxC%20E1ncer%20Mujeres.xls)
2. Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *Salud Publica Mex* 2009;51 (supl 2):S147-S156.
3. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirhs A, Unth M, Cameron D, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
4. Romond E, Perez E, Bryant J, Suman V, Geyer C, Davidson N, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
5. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Supl1):Abst 1.
6. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide with either Docetaxel or Vinorelbine, with or without Trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: Final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685-92.
7. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, 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* 2009;27:6129-34.
8. Gianni L, Dafni U, Gelber R, Azambuja E, Muelhbauer 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 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-44.
9. Perez E, Suman V, Davidson N, Sledge G, Kaufman P, Hudis C, et al. Cardiac safety analysis of Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Paclitaxel with or without Trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-38.
10. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer C, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in randomized trial comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Paclitaxel, with or without Trastuzumab as adjuvant therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;31:7811-7819.
11. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento del Cáncer de Mama. Normativa de cobertura del FNR. Febrero 2010. Disponible en: <http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativa%20cancer%20de%20mama.pdf>
12. Therase P, Arbuck S, Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

13. Smith I, Procter M, Gelber R, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab alter adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.)
14. Cianfrocca M, Goldstein L. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist* 2004;9:606-16.
15. Chien K. Herceptin and the heart. A molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med.* 2006;354:789-90.

# **ANEXO I**

## Formulario de solicitud de TRATAMIENTO del Cáncer de Mama

Fecha de solicitud : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años      Sexo:  Femenino    Masculino      Institución de origen \_\_\_\_\_

Los datos que se solicitan en este formulario deben ser completados por el Médico tratante del paciente. Deben ser volcados en forma rigurosa, teniendo en cuenta que formaran parte de una Base de Datos de uso común entre el Fondo Nacional de Recursos y los IMAE, que podrá ser utilizada, además, por otras Instituciones asistenciales o académicas. El Médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico-legal.

### MEDICO ONCÓLOGO SOLICITANTE:

Nº de caja profesional \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

### DIAGNÓSTICO

Cáncer de mama operable      Fecha del diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Cáncer de mama avanzado.      Fecha del diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Estadificación T.N.M.**       I    II A    II B    III A    III B    III C    IV

### Factores pronósticos-predictivos

1) Receptores de estrógenos RE y progesterona RP

En tumor primario (componente invasor):

RE:    Positivos      RP:    Positivos  
        Negativos             Negativos  
        sd                             sd

En lesión metastásica (Especifique.....)

RE:    Positivos      RP:    Positivos  
        Negativos             Negativos  
        sd                             sd

2) HER 2/ neu

En tumor primario (componente invasor):

IHQ 3 +  
 IHQ 2 + /FISH +  
 FISH +

En lesión metastásica (Especifique.....)

IHQ 3 + (> 30%)  
 IHQ 2 + /FISH +  
 FISH +

3) **Tamaño tumoral** del componente invasor

\_\_\_ \_\_\_ mm

4) Compromiso ganglionar axilar

Axila negativa  
 1 a 3 ganglios +  
 4 a 9 ganglios +  
 10 o más ganglios +

5) **Estado menopáusico**

Premenopáusica  
 Post-menopáusica  
 Indeterminado  
 Sin dato

**SITUACIÓN CLÍNICA**

- CANCER DE MAMA PRECOZ**
  - Post-cirugía
  - Post-neoadyuvancia y cirugía.
- CANCER DE MAMA AVANZADO**
  - Debut de enfermedad.
    - Enfermedad locorregionalmente avanzada.
    - Enfermedad diseminada a distancia.
  - Recaída local post cirugía no conservadora
  - Recaída bajo tratamiento sistémico previo al inicio del Trastuzumab.
  - Recaída luego de completado el tratamiento con Trastuzumab
  - Progresión de la enfermedad metastásica bajo tratamiento sistémico.
  - Otra \_\_\_\_\_

**METASTASIS:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Oseas                             | <input type="checkbox"/> SNC - No controladas                   |
| <input type="checkbox"/> Cutáneas/ subcutáneas             | <input type="checkbox"/> SNC – Controladas con cirugía          |
| <input type="checkbox"/> Pulmonares                        | <input type="checkbox"/> SNC – Controladas con Radioterapia     |
| <input type="checkbox"/> Hepáticas                         | <input type="checkbox"/> SNC – Controladas con Quimioterapia    |
| <input type="checkbox"/> Otras localizaciones metastásicas | <input type="checkbox"/> SNC – Controladas con otro tratamiento |

Especifique .....

**Fracción de eyección ventricular izquierda** FEVI \_\_ , \_ % **Fecha:** \_\_/\_\_/\_\_

**ANTECEDENTES PERSONALES**

- |   |   |
|---|---|
| <p><b>CARDIOVASCULARES</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/> Claud. intermitente</li> <li><input type="checkbox"/> Cardiopatía valvular <input type="checkbox"/> Insuf. venosa crónica</li> <li><input type="checkbox"/> Arritmias <input type="checkbox"/> TVP</li> <li><input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Otros</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca</li> <li>Clase funcional NYHA: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV</li> </ul> <p><b>RESPIRATORIOS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Asma <input type="checkbox"/> TBC</li> <li><input type="checkbox"/> Bronquitis crónica <input type="checkbox"/> Otros</li> <li><input type="checkbox"/> EPOC</li> </ul> <p><b>NEUROLÓGICOS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> AVE <input type="checkbox"/> Sind. Parkinsoniano</li> <li><input type="checkbox"/> Encefalopatía vascular <input type="checkbox"/> Demencia</li> <li><input type="checkbox"/> Epilepsia <input type="checkbox"/> Otros</li> </ul> <p><b>ENDOCRINO METABÓLICOS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Obesidad</li> <li><input type="checkbox"/> Hipotiroidismo <input type="checkbox"/> Otros</li> <li><input type="checkbox"/> Hipertiroidismo</li> </ul> | <p><b>NEFRO UROLÓGICOS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia renal <input type="checkbox"/> Infección urinaria</li> <li><input type="checkbox"/> Diálisis <input type="checkbox"/> Otros</li> </ul> <p><b>DIGESTIVOS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Hepatopatía <input type="checkbox"/> Otros</li> <li><input type="checkbox"/> Enfermedad diverticular</li> </ul> <p><b>HEMATOLÓGICOS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Trastornos hemorrágicos <input type="checkbox"/> Anemia</li> <li><input type="checkbox"/> Estados trombofílicos <input type="checkbox"/> Otros</li> </ul> <p><b>OTRAS NEOPLASIAS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <p>Cual _____</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Localizada</li> <li><input type="checkbox"/> Diseminada Espec. _____</li> </ul> <p><b>OTROS</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> Tabaquismo</li> <li><input type="checkbox"/> Alcoholismo <input type="checkbox"/> Otros</li> </ul> |
|---|---|

---

**DIAGNÓSTICO DE CAPACIDAD FUNCIONAL (Karnofsky)**

- I- Actividad irrestricta  
 II- Actividad normal con limitaciones  
 III- Actividad muy limitada  
 IV- Incapacidad de cuidarse
- 

**TRATAMIENTOS PREVIOS**

Tratamiento	SI	Nº de ciclos	Fecha 1º ciclo o dosis	Fecha último ciclo o dosis
Ninguno				
FAC				
FEC				
TAC				
AC				
Paclitaxel				
Docetaxel				
Vinorelbina				
CMF				
CAF				
TC				
AT				
Carboplatino				
Oxiplatino				
Capecitabine				
Gemcitabine				
Trastuzumab				
Lapatinib				
Tamoxifeno				
Anastrozole				
Letrozole				
Goserelina				
Fulvestrant				
Radioterapia				
Otros				

**TRATAMIENTO PROPUESTO**

Tratamiento	SI	N° de ciclos	Observaciones
Ninguno			
FAC			
FEC			
TAC			
AC			
Paclitaxel			
Docetaxel			
Vinorelbina			
CMF			
CAF			
TC			
AT			
Carboplatino			
Oxiplatino			
Capecitabine			
Gemcitabine			
Trastuzumab			
Lapatinib			
Tamoxifeno			
Anastrozole			
Letrozole			
Goserelina			
Fulvestrant			
Radioterapia			
Otros			

**TRATAMIENTO SOLICITADO:**

Trastuzumab       Fulvestrant       Lapatinib

Peso (Kg): \_\_\_\_\_ Talla (cm): \_\_\_\_\_ Superficie corporal (m2): \_\_, \_\_

Dosis propuesta de Trastuzumab:

Dosis carga \_\_\_\_\_ mg

Dosis de mantenimiento: \_\_\_\_\_ mg / cada \_\_ semanas

Dosis propuesta de Lapatinib: \_\_\_\_\_ mg/dia

Dosis propuesta de Fulvestrant: \_\_\_\_\_ mg/mensuales

**Consideraciones que juzgue relevantes:**

## **ANEXO II**

## Formulario de solicitud de DOSIS MENSUAL para tratamiento de Cáncer de Mama

Fecha de solicitud : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ C.I. \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_ años Sexo:  Femenino  Masculino Institución de origen \_\_\_\_\_

Los datos que se solicitan en este formulario deben ser completados por el Médico tratante del paciente. Deben ser volcados en forma rigurosa, teniendo en cuenta que formaran parte de una Base de Datos centralizada en el Fondo Nacional de Recursos, que podrá ser utilizada, además por otras Instituciones asistenciales o académicas. El Médico se hace responsable, con su firma, de un documento de carácter médico-legal.

### MEDICO ONCÓLOGO SOLICITANTE:

Nº de caja profesional \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

**SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO:**  No  Si Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Motivo:  Finaliza  Intolerancia  Indicación médica  
 Abandono  Fallecimiento  Otro

Especifique: \_\_\_\_\_

**CAMBIO DE TRATAMIENTO** Cambia de fármaco?  No  Si

Droga que recibía:  Trastuzumab  Lapatinib  Fulvestrant

En tratamiento desde: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ a dosis de \_\_\_\_\_ mg/día

Motivo de cambio:  Efectos adversos. Esp.: \_\_\_\_\_  
 Falla de tratamiento \_\_\_\_\_

### INFORMACIÓN DEL MES EN CURSO

Fecha de inicio de tratamiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Fecha de último control : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### Tratamiento con Trastuzumab

Nº de dosis de Trastuzumab en el mes: \_\_\_ dosis

Cantidad total de Trastuzumab recibida en el mes en curso: \_\_\_\_\_ mg

#### Tolerancia al tratamiento:

Efectos adversos:  No  Si  Relacionados con la infusión Cuales \_\_\_\_\_  
 Insuficiencia cardíaca congestiva - Clase:  I  II  III  IV  
 Arritmia Cual \_\_\_\_\_  
 Reducción de la FEVI con valor actual menor a 50 % o 10% menor al valor previo al inicio del tratamiento con Trastuzumab  
 Otros eventos adversos. Cuales \_\_\_\_\_

**Tratamiento con Fulvestrant**

Dosis administrada: \_\_\_\_ mg.

Tolerancia al tratamiento:

Efectos adversos:  No  Si  Fenómeno tromboembólico Cual \_\_\_\_\_  
 Otros eventos adversos Cuales \_\_\_\_\_

**Tratamiento con Lapatinib**

Dosis administrada: \_\_\_\_ mg.

Tolerancia al tratamiento:

Efectos adversos:  No  Si  Insuficiencia cardíaca Clase:  I  II  III  IV  
 Arritmia – Prolongación del intervalo QT  
 Arritmia – Otra \_\_\_\_\_  
 Reducción de la FEVI al 20% del valor basal o por debajo del límite inferior del rango normal.  
 Diarrea Especifique grado: \_\_\_\_\_  
 Hepatotoxicidad Especifique: \_\_\_\_\_  
 Síndrome mano-pie  
 Hematológicos Cuales: \_\_\_\_\_  
 Otros eventos adversos Cuales: \_\_\_\_\_

---

**PARACLÍNICA (para tratamiento con Trastuzumab- Lapatinib)**

Hemograma (Frecuencia: mensual):

Glób. Blancos: \_\_\_\_\_ N \_\_\_\_ % Hb \_\_\_\_ g/dl Plaquetas \_\_\_\_\_ mil

Ecocardiograma con FEVI (Frecuencia: Trimestral) Fecha: \_\_/\_\_/\_\_

FEVI \_\_\_\_ % Resto del estudio:  Normal  
 Con alteraciones Cuales \_\_\_\_\_

ECG con medida del intervalo QT (Lapatinib)  Normal  
 Con alteraciones Cuales \_\_\_\_\_

---

**SEGUIMIENTO** (para cáncer de mama metastásico)

En forma trimestral informe sobre respuesta al tratamiento, documentado con paraclínica que corresponda:

Respuesta Completa  Respuesta Parcial  Enfermedad estable  Progresión lesional

Comentarios: \_\_\_\_\_

---

---

**DOSIS MENSUAL SOLICITADA**

**Trastuzumab**

Ajuste de dosis :     No     Si    Motivo: \_\_\_\_\_    N° de dosis en el mes: \_\_ dosis

Cantidad total de Trastuzumab solicitado: \_\_\_ \_\_\_ mg

- Administración cada 3 semanas    Fechas de las dosis: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_    \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Administración semanal

**Fulvestrant**

Cantidad de Fulvestrant solicitado: \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ mg

**Lapatinib**

Cantidad de Lapatinib solicitado: \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ mg/día

---

**CONSIDERACIONES QUE JUZGUE RELEVANTES:**