

Prevalencia de cardiotoxicidad por Trastuzumab en cáncer de mama precoz en Uruguay en 10 años.

Monografía de Pregrado

Ciclo Metodología Científica II – 2019 –
Grupo55

Autores:

Dra. Natalia Camejo.
Asistente del Servicio de Oncología Clínica. Hospital
de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dra. Cecilia Castillo Leska.
Profesora Adjunta del Servicio de Oncología Clínica.
Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Estudiantes del Ciclo Metodología Científica II:
Cristian Etcheverría
Jessica Ferradaz
Agustín Ferreira
Analía Fontán

ÍNDICE:

Resumen	1
Introducción	3
Marco Teórico	5
Objetivos	11
Metodología	11
Resultados	12
Discusión	16
Conclusiones	18
Conflicto de intereses	18
Agradecimientos	19
Anexos	
Anexo 1: Tablas del Marco Teórico	20
Anexo 2: Aprobación del Comité de Ética	21
Anexo 3: Aval del Servicio de Oncología Clínica	22
Anexo 4: Consentimiento informado	23
Anexo 5: Formulario de solicitud de tratamiento de cáncer de mama del FNR	27
Anexo 6: Formulario de solicitud de dosis mensual de tratamiento de cáncer de mama FNR	32
Bibliografía	36

RESUMEN

Objetivo: Estimar la prevalencia de cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab adyuvante en mujeres uruguayas diagnosticadas de cáncer de mama HER-2 positivo en un período de diez años, tratadas bajo la cobertura financiera del Fondo Nacional de Recursos.

Metodología: Estudio observacional descriptivo y retrospectivo a partir del análisis de una base de datos anonimizada de mujeres uruguayas diagnosticadas con cáncer de mama HER-2 positivo y tratadas con Trastuzumab adyuvante en el período 2006-2016, brindada por el Fondo Nacional de Recursos. Las variables a analizar incluyeron: edad, estatus menopáusico, estadio, presencia de factores de riesgo cardiovasculares, empleo o no de Antraciclinas, Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo previa al tratamiento y una vez comenzado el mismo, y la suspensión transitoria o permanente del tratamiento. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS Statistics versión 25. Las variables fueron valoradas mediante el uso de medidas de tendencia central, de dispersión, tablas de contingencia y proporciones. Para analizar la relación entre las diferentes variables se realizaron pruebas estadísticas de independencia (Chi-cuadrado).

Resultados: El análisis incluyó 1401 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 + estadio I al III que recibieron TTZ adyuvante. La media de edad al diagnóstico fue 52,45 años. La prevalencia de cardiotoxicidad fue del 20.3%. El 92.6 % de quienes suspendieron el tratamiento por toxicidad cardíaca logró reanudarlo. El grupo de pacientes que recibió Antraciclinas desarrolló cardiotoxicidad con mayor frecuencia. No se evidenció una relación entre el número antecedentes personales cardiovasculares ni con el esquema de administración y el desarrollo de cardiotoxicidad.

Conclusión: La prevalencia de cardiotoxicidad en este estudio fue similar a la reportada a nivel nacional e internacional. La mayoría de las pacientes no desarrolló toxicidad cardíaca y quienes la presentaron, lo hicieron en forma asintomática y reversible.

Palabras Clave: *cáncer de mama, HER-2 positivo, cardiotoxicidad, Trastuzumab, Uruguay.*

ABSTRACT:

Objective: To estimate the prevalence of cardiotoxicity induced by Trastuzumab adjuvant in Uruguayan women diagnosed with HER – 2 positive breast cancer over a period of ten years, treated under the financial coverage of the National Resource Fund.

Methodology: A descriptive and retrospective observational study based on the analysis of an anonymized database of Uruguayan women diagnosed with HER-2 positive breast cancer and treated with adjunctive Trastuzumab in the period 2006-2016, provided by the National Resources Fund.

Variables to be analyzed included: age, menopausal status, stage, presence of cardiovascular risk factors, use or not of anthracyclines, left ventricular ejection fraction prior to treatment and once started, and temporary or permanent suspension of treatment. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics version 25. The variables were assessed through the use of measures of central tendency, dispersion, contingency tables and proportions. To analyze the relationship between the different variables, statistical tests of independence (Chi-square) were performed.

Results: The analysis included 1401 patients diagnosed with HER-2 + stage I to III breast cancer who received adjuvant TTZ. The mean age at diagnosis was 52.45 years. The prevalence of cardiotoxicity was 20.3%. 92.6% of those who discontinued treatment for cardiac toxicity managed to resume it. The group of patients who received anthracyclines developed cardiotoxicity more frequently. There was no evidence of a relationship between the number of personal cardiovascular antecedents or the administration scheme and the development of cardiotoxicity.

Conclusion: The prevalence of cardiotoxicity in this study was similar to that reported nationally and internationally. The majority of patients did not develop cardiac toxicity and those who presented it did so asymptotically and reversibly.

Keywords: *breast cancer, HER-2 positive, cardiotoxicity, Trastuzumab, Uruguay*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el más frecuente en la población de sexo femenino a nivel mundial. Durante 2018 se registraron 2.1 millones de nuevos casos en el mundo, constituyendo la primer causa de muerte por cáncer(1). En Uruguay el comportamiento epidemiológico es similar, siendo el CM el primero en incidencia y mortalidad en mujeres (excluyendo el cáncer de piel no melanómico). Cada año se diagnostican aproximadamente 1.859 nuevos casos, con una mortalidad promedio anual de 650, según datos de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC)¹. (2)

En el CM se identifican diversos factores pronósticos: tamaño tumoral, afectación ganglionar, grado histológico, y factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento: presencia de receptores de estrógenos y progesterona y sobreexpresión de la glicoproteína HER-2.

El presente trabajo se centrará en el CM HER-2 positivo (HER-2 +). El mismo tiene una incidencia a nivel mundial entre el 20-25%(3). A nivel nacional los resultados son discordantes; en el estudio de *Delgado L et al.* se evidenció una prevalencia del 10%(4), mientras que en el estudio de *Barrios E et al.* es del 27%, en este último los resultados presentan un sesgo de aleatorización en la elección de la muestra(5).

El receptor HER-2/neu activa diversas vías de señalización que participan en el crecimiento y diferenciación celular, por lo que su expresión tumoral se relaciona con el aumento de la velocidad de crecimiento tumoral, la angiogénesis y el potencial metastásico, volviéndolo un factor de mal pronóstico.(6) La sobreexpresión del receptor HER-2 no solo es considerado un factor pronóstico sino también un factor predictivo de respuesta al tratamiento, debido a la existencia de terapias adyuvantes específicas frente al mismo, como lo es el Trastuzumab (TTZ).

El Trastuzumab (TTZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido contra el dominio extracelular de la glicoproteína HER-2, aprobado desde 1998 por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) para el uso como adyuvante en el tratamiento de CM HER-2 +. En Uruguay este fármaco es financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) desde 2005 para este subtipo de cáncer.

Su adición al plan de quimioterapia ha mostrado una mejora sustancial en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, disminuyendo el riesgo de recurrencia y de muerte por cáncer(7). El principal efecto adverso del TTZ es la cardiotoxicidad, entendiéndose ésta como el conjunto de complicaciones cardiovasculares (entre ellas disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo -FEVI-, trastornos en el ritmo cardíaco e insuficiencia cardíaca)(8). Se ha evidenciado que

¹ Datos del período 2011-2015.

la presencia de factores de riesgo cardiovasculares aumenta el riesgo de desarrollar este efecto adverso. En este sentido se destaca que ciertas patologías cardiovasculares constituyen criterios de exclusión para la administración de TTZ contemplados en la Normativa de Cobertura del FNR(9). Existe amplia evidencia científica de que la cardiotoxicidad por TTZ no es dosis dependiente y es reversible en la mayoría de los casos cuando se suspende su administración y/o se inicia el tratamiento cardioprotector. El desarrollo de cardiotoxicidad condiciona la continuidad del tratamiento con TTZ, afectando la evolución y el pronóstico de las pacientes, dado que la interrupción de su administración se asocia con un mayor riesgo de recaída y muerte por cáncer. De esto, se desprende la importancia de conocer con qué frecuencia y en qué magnitud presentan cardiotoxicidad las pacientes tratadas con TTZ en Uruguay.

A nivel nacional este tema ha sido estudiado en diversas ocasiones, sin embargo, las muestras utilizadas han sido pequeñas. *Camejo et al.* en 2015 realizaron un estudio observacional retrospectivo incluyendo 69 pacientes con CM HER-2+ tratadas con TTZ entre enero de 2007 y diciembre de 2013 en el servicio de oncología del Hospital de Clínicas y la Sociedad Española Primera en Salud, el cual arrojó una frecuencia de cardiotoxicidad del 27% (IC 95%: 16,27; 38,8), con una mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática que la reportada en la literatura (4).

Otro estudio, a partir de una serie de 8 casos realizada en el servicio de cardiología del Hospital de Clínicas en el período de 2014 a 2017 por *Gómez et al.*, observó un descenso promedio de la FEVI de 22,5% luego de iniciado el tratamiento con TTZ, lo cual llevó a la suspensión transitoria del mismo en la totalidad de los casos, iniciando un tratamiento con fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y betabloqueantes. El tiempo promedio para la recuperación de la FEVI basal fue de 49,5 días; luego de ello se reinició el tratamiento con TTZ manteniendo el tratamiento cardioprotector.(10)

En el presente estudio se incluirá a todas las pacientes tratadas con TTZ adyuvante brindado por el FNR en un lapso de diez años, logrando así un importante número de pacientes en un mayor período de seguimiento que en los estudios previamente realizados en Uruguay. Se destaca que el estudio incluirá una población de “la vida real”, entendiéndose ésta como pacientes que presentan comorbilidades y factores de riesgo, que pueden no ser representados en los ensayos clínicos randomizados. Dicho relevamiento brindará datos significativos para conocer y analizar la cardiotoxicidad inducida por TTZ en pacientes uruguayas. Además, esta información será de utilidad en la práctica clínica habitual, ofreciéndole al personal de salud la posibilidad de informar a sus pacientes sobre el uso de este fármaco de una forma ajustada a la población nacional.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

En 2018 el CM en mujeres tuvo una incidencia de 2,1 millones de casos (11.6% del total) y una mortalidad de 6.6%. El mayor número de nuevos casos fue registrado en el este asiático y en Latinoamérica(1). Según datos de la CHLCC, en Uruguay el CM presentó 1.859 casos nuevos y una mortalidad de 650.(2)

La aplicación “*Cancer Tomorrow*” de la OMS, utiliza los datos de GLOBOCAN 2018 para estimar la incidencia y mortalidad por cáncer para el año 2040. Se estima para el año 2040 que la incidencia de CM sea de 3 millones, revelando un aumento del 46.5% y la mortalidad 991.904, mostrando un aumento del 58.3%. En Uruguay se estima que en 2040 la incidencia sea 2.228 con un aumento de 19.8%, y la mortalidad sea 897 reflejando un aumento del 24.1%.(11)

Cáncer de mama

La primera publicación de un paciente con CM a la cual se puede acceder en PubMed, data de 1789 y pertenece a T. Hughes, cirujano inglés, el cual detalla la clínica, el tratamiento quirúrgico y el seguimiento a largo plazo de una paciente con CM, y añade comentarios y reflexiones del caso(12). Desde este primer relato hasta la fecha, se puede acceder en PubMed a casi 400.000 publicaciones científicas sobre CM.

Para el CM se describen diversos factores de riesgo, los cuales se dividen en no modificables y modificables. Dentro de los no modificables, el de mayor relevancia es el sexo, siendo 100 veces mayor la incidencia de CM en mujeres que en hombres.(13). A éste le sigue la edad, presentando una curva bimodal con 2 picos de incidencia, uno a los 40 y otro a los 60 años, siendo este último el más elevado. Existe evidencia de la implicancia de los estrógenos y otras hormonas (como la prolactina y la progesterona), en la patogenia del CM (14) En este sentido, los factores endócrinos endógenos, como menarca precoz (antes de los 12 años) o menopausia tardía (luego de los 50 años), constituyen factores de riesgo significativos, aunque débiles en relación con otros. Las mujeres nulíparas y aquellas que tienen su primer embarazo luego de los 30 años, presentan mayor riesgo respecto a las que tienen hijos, así como a las que tuvieron su primer embarazo en forma temprana (15). La lactancia tiene un efecto protector, vinculado a la ausencia de ciclos ovulatorios. Se estima que por cada 12 meses de lactancia hay una reducción del 4,3 % en el riesgo relativo de CM.(16) El uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) podría aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad. El riesgo es mayor para el empleo de estrógenos vs. estrógenos y progestágenos en forma combinada.(15)

Por otro lado, la elevada densidad mamaria es un factor de riesgo independiente para desarrollar la enfermedad. La misma se define como la cantidad de tejido fibroglandular (epitelio glandular y componente estromal) en relación al tejido graso(17). El riesgo de desarrollar CM es 4 a 6 veces mayor en mujeres con mamas densas comparado con el riesgo de mujeres con mamas no densas. (18) Aproximadamente el 25 % de las mujeres tiene antecedentes familiares de CM. No obstante, sólo en el 10% de los casos el CM puede ser atribuido a la herencia de una predisposición hereditaria monogénica, de transmisión autosómica dominante y elevada penetrancia. Se conocen dos genes principales de susceptibilidad, denominados BRCA1 y BRCA2. Las portadoras de una mutación heredada de uno de estos genes presentan un riesgo acumulado de desarrollar CM (40-85%) significativamente superior al de las no portadoras (10-12 %). En la población general, el aumento del riesgo se relaciona con el número de familiares afectados, la edad al momento del diagnóstico y el grado de parentesco (19) (20)

Las pacientes diagnosticadas de carcinoma invasor o in situ, o de hiperplasia ductal con atipía, tienen mayor probabilidad de desarrollar un CM in situ o invasor contralateral que la población general. (14) Por otra parte, la administración de radioterapia torácica, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CM a edades más tempranas. (21)

Dentro de los factores de riesgo modificables se encuentran el consumo de alcohol (22)(23), el sedentarismo (las personas que realizan ejercicio en forma regular tienen una reducción del riesgo del 20 %) (24) y la obesidad sobre todo en postmenopáusicas (debido a los niveles elevados de estrógenos secundarios a la conversión periférica de sus precursores en el tejido adiposo). (25)

Existen diversas clasificaciones para el CM: morfológica, molecular, entre otras.

Histológicamente el tipo de CM se determina según la célula afectada y la extensión del mismo, pudiendo ser invasores o in situ, según su relación con la membrana basal (26). Dentro de los tipos de CM, el carcinoma es el más frecuente (dentro de éstos, el 70% corresponde al carcinoma ductal, el 10% a carcinoma lobulillar y el resto a carcinomas mixtos, tubulares, medulares, papilares, mucinosos, entre otros); el 1% restante está representado por angiosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, leiomiosarcoma (todos de origen mesenquimático), y el tumor Phyllodes maligno (de origen mixto).

En los últimos 15 años, se han identificado diferentes subtipos biológicos de CM: luminal A, luminal B, HER2-enriquecido, basal-like y claudin-low. Estos se distinguen según su expresión genética, existiendo diferencias en comportamiento y respuesta al tratamiento(27).

En el seguimiento existen dos picos de recidiva: a los 2 o 3 años luego de la cirugía (especialmente en tumores triple-negativos y HER-2 + sin el tratamiento adecuado), y otro a los 7 u 8 años tras la

cirugía (en pacientes con tumores luminales, sobretodo luminal B).

El sistema de estadificación TNM fue desarrollado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC), el mismo se basa en la información obtenida sobre el tamaño tumoral, propagación a ganglios linfáticos adyacentes, la presencia o no de metástasis, receptores de estrógenos, progesterona, HER-2/ neu y grado de diferenciación histológica tumoral, con el fin de poder determinar el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, establecer pronóstico de la misma y el tratamiento a realizar. (28) Este estudio se centrará en el CM precoz, sin diseminación sistémica, dejando de lado los avanzados.

HER-2

El oncogen cerB2 localizado en el cromosoma 17 codifica la proteína transmembrana denominada Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER-2). Esta pertenece a la familia de receptores tirosin-quinasa que incluye también a HER-1, HER-3 y HER-4. Estos receptores presentan un dominio extracelular que permite la dimerización entre ellos con la posterior activación de la vía tirosin-quinasa.(29)

El receptor HER-2/neu activa diversas vías de señalización que participan en el crecimiento y diferenciación celular. Su sobreexpresión se relaciona con el aumento de la velocidad de crecimiento tumoral, la angiogenesis y el potencial metastásico. Los cánceres con niveles altos de proteína HER-2 se conocen como HER-2+. Se determinan mediante el examen de una muestra de tejido tumoral, con prueba inmunohistoquímica (IHQ) que mide la proteína HER-2 en la superficie de las células o la prueba de hibridación fluorescente in situ (FISH) que busca copias adicionales del gen HER-2. (6) La sobreexpresión del receptor HER-2 no solo es considerado un factor pronóstico sino también un factor predictivo de respuesta al tratamiento, debido a la existencia de terapias adyuvantes específicas frente al mismo. (30)

Para los pacientes HER-2 + está indicado el tratamiento combinado de fármacos anti-HER-2 y quimioterapia en tratamiento adyuvante como neoadyuvante, El tratamiento estándar en estadios iniciales es un anticuerpo monoclonal anti-HER-2 + (TTZ) y quimioterapia (taxanos).

Trastuzumab:

El TTZ es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 producido dirigido contra el dominio extracelular de la glicoproteína HER-2. Se produce a partir de células de ovario de hámster chino.

El TTZ fue aprobado en setiembre de 1998 bajo la formulación Herceptin® de Genentech Inc. por la FDA para su uso en pacientes con CM metastásico HER-2 +. (31) Posteriormente, en noviembre de

2006 se aprueba su uso como tratamiento adyuvante (luego del tratamiento primario, para disminuir el riesgo de recidiva) en pacientes con CM localizado.(32) Actualmente existe un compuesto biosimilar Herzuma® de Celltrion Inc., el cual no se considera intercambiable con Herceptin®.(33) En Uruguay este fármaco es financiado por el FNR desde 2005 para el tratamiento del CM primario operable. Los criterios de inclusión y exclusión para su administración se detallan en la Tabla 1 (ver Anexo 1). Los formularios de solicitud de TTZ se encuentran en los Anexos 5 y 6.

El TTZ está indicado en las pacientes con diagnóstico de CM HER-2 + operable con axila positiva o con axila negativa con tumor primario cuyo componente invasor sea de 1 cm o mayor y tumores loco-regionalmente avanzados o diseminados a distancia, ya que son el grupo de pacientes donde ha demostrado tener un impacto significativo en el pronóstico (ha mostrado una mejora sustancial en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, disminuyendo el riesgo de recurrencia y de muerte por cáncer, lo cual fue confirmado en un meta-análisis realizado en 2012 (7)).

Es activo en monoterapia y en combinación con varias drogas; las combinaciones más utilizadas en el tratamiento sistémico adyuvante son las que combinan TTZ y taxanos concurrente luego del tratamiento con Antraciclinas o aquellas que combinan TTZ, Docetaxel y Carboplatino. En el tratamiento sistémico paliativo las combinaciones más eficaces son: TTZ, Pertuzumab, y taxanos.(34) En el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del CM el TTZ puede ser utilizado en forma concurrente o secuencial con quimioterapia.(35)

El mecanismo de acción del TTZ se basa en el bloqueo de la activación del HER-2, mediante su unión con el subdominio IV de la porción extracelular del HER-2, lo cual inhibe la vía de señalización y previene la proteólisis del dominio 19 extracelular de la glicoproteína. Esto impide la proliferación de las células tumorales que sobreexpresan HER-2. Asimismo, el TTZ media la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células. (36)

Existen dos formas de presentación: intravenosa y subcutánea (ambas disponibles en Uruguay). La administración intravenosa se puede realizar con un esquema trisemanal o semanal. El primero consiste en administrar una dosis carga de 8mg/kg de peso corporal y 6mg/kg de mantenimiento cada 3 semanas. El esquema semanal utiliza dosis carga de 4mg/kg y 2mg/kg de mantenimiento semanal.(9) La primera dosis se administra en 90 minutos, observando al paciente durante las 6 horas siguientes, para detectar la aparición de síntomas relacionados con la perfusión; si la tolerancia es buena, las siguientes dosis se administran en 30 minutos. Nunca debe administrarse en bolo o pulso (36). El protocolo subcutáneo se administra a dosis fijas de 600mg cada 3 semanas.(9) La duración del tratamiento es de 12 meses, pudiéndose emplear en forma adyuvante o neoadyuvante (tratamiento oncológico previo a la intervención quirúrgica con el objetivo de generar una recidiva parcial o total).

La mayoría de los pacientes presentan una excelente tolerancia al tratamiento. Dentro de los efectos adversos más frecuentes se destacan: cardiotoxicidad, dolor, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, anorexia, infecciones, debilidad, tos, disnea, rinitis, faringitis y síntomas relacionados con la perfusión (fiebre y escalofríos). (36) (37)

Cardiotoxicidad:

Cardiotoxicidad se define como la disfunción del tejido cardíaco causado por el uso de agentes tóxicos, como por ejemplo drogas utilizadas para quimioterapia, inmunoterapia o radiación, entre otras.

Los efectos de la cardiotoxicidad se pueden evidenciar en varios niveles, pudiendo afectar miocardio, pericardio, vasos coronarios, tejidos de conducción o vasos periféricos, según el agente causal.

En cuanto a los mecanismos por los cuales se genera cardiotoxicidad, si bien son en parte desconocidos, se pueden mencionar los siguientes: mecanismos de arritmogénesis, bloqueos de canales, bloqueo de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$, alteración del flujo sanguíneo coronario, necrosis y apoptosis. (38)

Este daño puede ser asintomático y solo evidenciarse mediante paraclínica o sintomático, presentándose con disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tercer ruido cardíaco, edema agudo de pulmón, asma cardíaco, edema de miembros, palpitaciones, entre otros (36).

La cardiotoxicidad puede clasificarse según los signos y síntomas o bajo un criterio temporal. *El congreso de Primer consenso Brasileiro de Cardio-Oncología de la Sociedad Brasileira de Cardiología* clasifica la cardiotoxicidad en tres grados detallados en la Tabla 2 (ver anexo 1). (39) La clasificación temporal se basa en el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de los signos y síntomas. La cardiotoxicidad aguda es cuando las alteraciones aparecen dentro de los 14 días de finalizado el tratamiento, y crónica cuando su aparición es posterior a los 14 días (incluso luego de la finalización). (40)

Existen 2 tipos de disfunción ventricular asociada con el tratamiento del cáncer. El tipo 1, es una lesión generada a partir de un daño celular irreversible, mediado por radicales libres. Es efecto dosis dependiente y es potenciado en pacientes con antecedentes cardiovasculares y/o predisposición genética. El tipo 2, es una lesión dosis independiente y reversible, ya que se inhiben las vías de reparación y angiogénesis. Este tipo de lesión es la que se genera por TTZ (8).

Existen factores que aumentan el riesgo de generar cardiotoxicidad a partir del uso de TTZ, dentro de los mismos se destacan: obesidad, diabetes, edad mayor de 65 años, disfunción cardíaca preexistente

(FEVI disminuida, insuficiencia cardíaca), uso previo al tratamiento con TTZ de Antraciclinas y radioterapia sobre mediastino o pared torácica.(41)

La cardiotoxicidad reportada a nivel mundial que se asocia al uso de TTZ varía desde 3,7 % a un 34%, aumentando la misma al asociar el uso de Antraciclinas. A nivel local según un estudio realizados por Camejo, N. *et al* en el año 2015, reportó una frecuencia de cardiotoxicidad del 27%, siendo en un 20% de la misma asintomática y el 7 % restante presentó ICC sintomática.(4)

Si bien el mecanismo exacto por el que se genera la cardiotoxicidad es desconocido, diversos estudios plantean que el TTZ disminuye el efecto de Neuregulin (NRG), una proteína del endotelio microvascular con función antioxidante y antiapoptótica. Además, el bloqueo de HER-2 genera una acumulación de especies reactivas del oxígeno (ROS), las cuales causan daño celular(42).

El TTZ particularmente tiende a generar disfunción ventricular izquierda, con disminución de la FEVI. (38)

Por lo anteriormente mencionado, todo paciente que tenga indicado recibir tratamiento con TTZ debe realizársele una evaluación de su función cardíaca mediante electrocardiograma (ECG), métodos de imagen y marcadores cardíacos. Estos estudios se reiterarán para pesquisar alteraciones funcionales durante el tratamiento, de ser necesario.

En el ECG los signos de interés son aquellos que marcan lesión estructural cardíaca: sobrecargas ventriculares, bloqueo completo de rama izquierda, arritmias ventriculares o supraventriculares.

Dentro de los métodos de imagen, el más utilizado es el ecocardiograma, el cual permite la estimación de la FEVI, evalúa motilidad cardíaca y alteraciones valvulares. Otras opciones son la Cardioresonancia o la Ventriculografía con Radioisótopos.

En el caso de los marcadores cardíacos, el aumento de troponinas, se sabe que predice un daño miocárdico precoz.(40)

Las directrices internacionales recomiendan la evaluación de la FEVI previo a administrar TTZ, durante el tratamiento a los 3, 6, 9 y 12 meses y luego de finalizada la terapia. Posteriormente se valora cada 1-2 años dependiendo de la dosis acumulada. A los 5 años de seguimiento solo se realizará ecocardiografía de forma anual a aquellos que hayan instalado síntomas de insuficiencia cardíaca.

Son criterios aceptados de cardiotoxicidad una disminución para valores absolutos menor al 50%, y/o reducción de FEVI mayor de 10-20%. Esto determina la suspensión temporal o permanente de la administración de TTZ.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Estimar la prevalencia de cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab adyuvante en mujeres uruguayas diagnosticadas de cáncer de mama HER-2 positivo en un período de diez años, tratadas bajo la cobertura financiera del FNR.

Objetivos específicos:

- Estimar la prevalencia de cardiotoxicidad debida al tratamiento por Trastuzumab.
- Evaluar la asociación entre el desarrollo de cardiotoxicidad y antecedentes personales cardiovasculares y factores de riesgo cardiovasculares.
- Relacionar las variables inherentes al tratamiento (empleo o no de Antraciclinas y tipo de esquema utilizado para la administración del fármaco) con la aparición de cardiotoxicidad.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo a partir del análisis de una base de datos anonimizada de mujeres uruguayas diagnosticadas con cáncer de mama HER-2 positivo y tratadas con TTZ adyuvante en el periodo desde octubre de 2006 hasta diciembre de 2016, brindada por el FNR.

Los criterios de inclusión y exclusión para la muestra se detallan en la Tabla 3.

Las variables analizadas para cumplir los objetivos de este estudio fueron agrupadas en tres categorías: correspondientes al paciente, vinculadas al tratamiento y relacionadas a la seguridad del tratamiento. En la primera se incluyó la presencia de antecedentes personales cardiovasculares (APCV); dentro de éstos: HTA, arritmias, cardiopatía valvular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa crónica, trombosis venosa profunda, arteriopatía obstructiva crónica, y también los factores de riesgo cardiovasculares: obesidad, tabaquismo, alcoholismo y diabetes mellitus.

Como variables relacionadas al tratamiento se tomaron en cuenta el esquema semanal o trisemanal y el empleo o no de Antraciclinas. Al respecto de la seguridad del tratamiento se definió el desarrollo de cardiotoxicidad mediante el descenso de la FEVI mayor al 10% con respecto al previo, una FEVI <50% en cualquier momento del tratamiento, o por poseer el diagnóstico de cardiotoxicidad, y la suspensión transitoria o permanente del tratamiento.

Previo a la solicitud y análisis estadístico de los datos de la población objetivo, se presentó el protocolo ante el Comité de Ética de Investigación del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”,

para su evaluación y aprobación (ver anexo 2). En virtud de esto cabe destacar que se protegió la confidencialidad y privacidad, manteniendo el anonimato de las pacientes en el análisis estadístico. Asimismo, según la Declaración de Helsinki de 2006, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos y el Decreto Nacional N°379/008, se destaca que todas las pacientes firmaron un consentimiento informado (ver anexo 4) donde accedieron a la utilización por parte de personas autorizadas por el FNR de la información recabada en sus registros.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS Statistics versión 25 para Windows. Las variables fueron valoradas mediante el uso de medidas de resumen y proporciones. Para analizar la relación entre las diferentes variables y el desarrollo de cardiotoxicidad se realizaron pruebas de Chi cuadrado. El nivel de significación utilizado fue del 5%.

Tabla 3 – Criterios de inclusión y exclusión para el estudio.	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tener diagnóstico de CM HER-2 + en el período de octubre de 2006 a diciembre de 2016 inclusive.	Pacientes con CM HER-2 negativo.
Haber recibido tratamiento con TTZ brindado por el FNR en dicho período.	Pacientes diagnosticadas y tratadas antes de octubre de 2006 o después de diciembre de 2016.
Haber firmado el consentimiento informado brindado por el FNR.	No haber recibido tratamiento con TTZ por presentar algún criterio de exclusión para el uso de dicho fármaco; los mismos están detallados en la Normativa de Cobertura del FNR(9).
	Ser hombre
	Fecha de autorización posterior al 31 de diciembre de 2016.
	Recibir otro fármaco que cause cardiotoxicidad (ejemplo: Lapatinib)

RESULTADOS

El análisis incluyó 1401 pacientes con diagnóstico con cáncer de mama HER-2 + estadio I al III que recibieron TTZ adyuvante en el período de 10 años, desde octubre 2006 hasta diciembre 2016 financiado por el FNR.

La media de edad al diagnóstico fue 52,45 años con un desvío estándar (DS) de 11,05 años, con un pico de incidencia entre los 41 y 63 años. El estadio que se encuentra con mayor frecuencia es el IIA con 452 pacientes (32.3%), seguido por el IIB con 296 (21.1%), el I con 276 (19.7%), IIIA con 188 pacientes (13.4%), IIIC con 86 (6.1%), IIIB con 49 (3.5 %) y 54 pacientes (3.9%) sin datos. De la

totalidad de pacientes, 758 (54.1%) eran posmenopáusicas, y 548 (39.1%) premenopáusicas, y en 95 pacientes (6.8%) no se contaba con el dato. Las características de la población en estudio muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 – Características clínico-patológicas de las pacientes incluidas en el estudio				
Variable	N	%	Media	DS
Edad	1401	100	52.45 años	11.05 años
Estadío				
I	276	19.7		
IIA	452	32.3		
IIB	296	21.1		
IIIA	188	13.4		
IIIB	49	3.5		
IIIC	86	6.1		
Sin datos	54	3.9		
Etapas fértil				
Premenopausia	548	39.1		
Postmenopausia	758	54.1		
Sin datos	95	6.8		
Receptor de estrógeno (RE)				
Positivo	869	62		
Negativo	519	37		
Sin datos	13	1		
Receptor de progesterona (RP)				
Positivo	695	49.6		
Negativo	643	45.9		
Sin datos	63	4.5		
Estatus de RE y RP				
RE+ RP+	669	47.8		
RE+ RP -	166	11.8		
RE- RP+	26	1.9		
RE- RP-	476	33.9		
Sin datos	64	4.6		

De la población en estudio, se poseían datos para valorar la cardiotoxicidad en 1065 (76%) pacientes. La prevalencia de cardiotoxicidad en esta población fue del 20.3% (216 pacientes); y considerando la población total (1401 pacientes), fue de 15.4% (ver tabla 5). La cardiotoxicidad en estos pacientes se determinó por una disminución mayor del 10% de la FEVI en 162 pacientes (75%), por poseer un diagnóstico de insuficiencia cardíaca sintomática realizado por el médico tratante en 33 pacientes (15.3%), y por una FEVI < 50% evidenciada durante el tratamiento en 21 pacientes (9.7%). La prevalencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 3 % de las pacientes donde fue posible valorar la cardiotoxicidad.

Tabla 5 - Prevalencia de Cardiotoxicidad			
	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)
No desarrolla	849	60.6	79.7
Desarrolla	216	15.4	20.3
Total	1065	76	100
Sin datos	336	24	
Total	1401	100	

Del total de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad (216), 106 (49.1%) presentaban APCV. Dentro de éstos, 75 (70.7%) pacientes tenían un solo APCV, 21 (18.8%) tenían dos, 9 (8.5%) tenían tres APCV y 1 paciente (1%) tenía cuatro (ver tabla 6).

Para analizar la relación de dependencia entre APCV y el desarrollo de cardiotoxicidad se utilizó el estadístico de Chi cuadrado con una tabla de doble entrada. Se estableció como hipótesis nula (H_0) la independencia entre los APCV y el desarrollo de cardiotoxicidad y como hipótesis alternativa (H_1) la dependencia entre los APCV y el desarrollo de cardiotoxicidad. El resultado de este estadístico fue

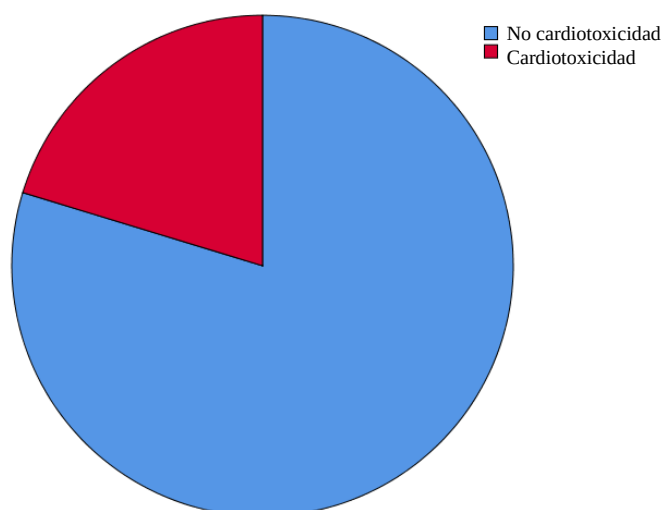


Gráfico 1 – Prevalencia de Cardiotoxicidad: se consideraron exclusivamente las pacientes con datos válidos.

1.520, lo que con 1 grado de libertad resulta en que no se rechazó la hipótesis nula, por tanto, no fue posible afirmar que exista dependencia entre los APCV y el desarrollo de cardiotoxicidad.

Es sabido que el desarrollo de cardiotoxicidad condiciona en todos los casos la suspensión del tratamiento con TTZ, pero no pudo obtenerse el dato de suspensión y continuidad del TTZ a partir de la base analizada para el total de los casos analizados; sí fue posible

obtener este dato en 95 pacientes (44%), y de éstas en 88 casos (92.6%) se reanudó el tratamiento con TTZ completándose los 18 ciclos.

No se produjo ninguna muerte por cardiotoxicidad.

En cuanto al esquema de tratamiento utilizado, de las 1401 pacientes analizadas, 1138 (81.2%) recibieron un esquema de quimioterapia que contenía Antraciclinas y 161 (11.5%) recibieron un esquema de quimioterapia sin

Tabla 6 – Cardiotoxicidad versus APCV (n=1065)		
APCV	Cardiotoxicidad	
	Si	No
0 APCV	20 (1.9%)	101 (9.5%)
1 APCV	75 (7%)	241 (22.6%)
2 APCV	21 (2%)	100 (9.4%)
3 APCV	9 (0.8%)	36 (3.4%)
4 APCV	1 (0.1%)	6 (0.5%)
5 APCV	0	2 (0.2%)
Sin datos	90 (8.5)	363 (34.1%)
Total	216 (20.3)	849 (79.7%)

Antraciclinas, no contando con el dato para las 102 pacientes (7.3%) restantes. Entre las pacientes que no recibieron Antraciclinas, 158 recibieron quimioterapia con Docetaxel y Carboplatino (TCH). De los que recibieron Antraciclinas, 172 pacientes (15.1%) desarrollaron cardiotoxicidad. (ver tabla 7). Para analizar la relación de dependencia entre el uso de Antraciclinas y el desarrollo de cardiotoxicidad se utilizó el estadístico de Chi cuadrado con una tabla de doble entrada. Se estableció como H_0 la independencia entre el uso de Antraciclinas y el desarrollo de cardiotoxicidad y como H_1 la dependencia entre el uso de Antraciclinas y el desarrollo de cardiotoxicidad. El resultado de este estadístico fue 3.927 lo que con 1 grado de libertad resulta en que se rechazó la hipótesis nula, por tanto, fue posible afirmar que existe dependencia entre el uso de Antraciclinas y el desarrollo de cardiotoxicidad.

De los 158 pacientes (11.3%) que se ajustaron al esquema TCH, 34 pacientes (21.5%) desarrollaron cardiotoxicidad. Al realizar la relación de dependencia entre el uso de TCH y el desarrollo de cardiotoxicidad mediante el estadístico Chi cuadrado en una tabla de doble entrada, se obtuvo como

Tabla 7 – Cardiotoxicidad versus Empleo de Antraciclinas (n=1065)		
Empleo de Antraciclinas	Cardiotoxicidad	
	Si	No
Si	172 (16.2%)	693 (65%)
No	34 (3.2%)	89 (8.4%)
Sin datos	10 (0.9%)	67 (6.3%)
Total	216 (20.3%)	849 (79.7%)

resultado 4.155, lo que, para 1 grado de libertad, llevó a rechazar la H_0 , concluyendo que existe una relación entre el uso del esquema TCH y el desarrollo de cardiotoxicidad.

Dentro del esquema de tratamiento también se analizó si las pacientes recibieron TTZ en forma concurrente con

la quimioterapia o secuencial a la misma. De las 1401 pacientes estudiadas, 450 (32.1%) recibieron tratamiento de forma secuencial a la quimioterapia, 849 (60.6%) lo hicieron de forma concurrente y para las 102 pacientes (7.3%) restantes no se obtuvo información de la base de datos.

De los pacientes con datos, se obtuvo que dentro de los que recibieron tratamiento secuencial, 71 pacientes desarrollaron cardiotoxicidad, lo que se corresponde con un 15.8%. De los que lo recibieron en forma concurrente la desarrollaron 135 pacientes, es decir, un 15.9%.

Para analizar la relación de dependencia entre la forma de administración del tratamiento (secuencial o concurrente) y el desarrollo de cardiotoxicidad se utilizó el estadístico de Chi cuadrado con una tabla de doble entrada. Se estableció como H_0 la independencia entre la forma de administración del TTZ y el desarrollo de cardiotoxicidad, y como H_1 la dependencia entre la forma de administración del tratamiento y el desarrollo de cardiotoxicidad. El resultado de este estadístico fue 0.393, lo que con 1 grado de libertad resulta en que no se rechazó la hipótesis nula, por tanto, no fue posible afirmar que existe dependencia entre la forma de administración del tratamiento y el desarrollo de cardiotoxicidad.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en nuestro país donde se analiza la prevalencia de la cardiotoxicidad producida por el uso de TTZ adyuvante en el tratamiento de CM HER-2 + en un número importante de casos, brindando la oportunidad de obtener datos más ajustados a pacientes uruguayas, de la vida real, los que podrían diferir de los resultados de otros estudios publicados.

Nuestro estudio incluyó 1401 mujeres portadoras de CM HER- 2 + operables, cuya edad media al momento de diagnóstico fue 52,45 años con un pico de incidencia entre los 41 y 63 años. Esto se contrapone con el pico de máxima incidencia de otros subtipos de CM, como por ejemplo los tumores luminales HER-2 negativos, donde se observa en la posmenopausia, o los tumores triple negativos, en los cuales el pico de incidencia ocurre en las mujeres jóvenes, en la premenopausia. (43)(44)(45) En cuanto a los estadíos, el diagnóstico tendió a realizarse en estadíos precoces siendo con mayor frecuencia en el estadio IIA (32.3%), similar a lo reportado en estudios previos como el de *Barrios E et al.*(5)

En cuanto al estatus menopáusico, del total de las pacientes, 758 (54.1%) eran posmenopáusicas, y 548 (39.1%) premenopáusicas, y en 95 pacientes (6.8%) no se contaba con el dato. Se destaca que el cáncer de mama HER-2 + se presenta en pacientes de menor edad comparado con el cáncer de mama en la población general, así por ejemplo a nivel nacional para todos los subtipos biológicos de cáncer de mama el 77.5 % de las pacientes son mayores a 50 años. (46)

Las tasas de toxicidad cardíaca reportada en diversos estudios, tanto a nivel nacional.(4)(10) como internacional,(47)(48)(49) ha sido variable, quizás por presentar diferencias en el diseño de los ensayos, el tipo de quimioterapia administrada y las distintas definiciones de eventos cardíacos. Sin embargo, muchos de esos estudios, sobre todo los estudios randomizados pivotaes fueron realizados en una población seleccionada, que cumple con condiciones que no siempre están presentes en las pacientes de la vida real. En nuestro estudio se reporta una prevalencia de cardiotoxicidad (20.3%) similar a la ya reportada en otros estudios precedentes realizados en nuestro medio: 27 % en el estudio conducido por *Camejo et al.* (4) y en el de *Gómez et al.* se observó un descenso promedio de la FEVI de 22.5% luego de iniciado el tratamiento con TTZ (10), con la salvedad de que estos incluyen una población más pequeña que la analizada en el presente estudio.

Del total de las pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad, el 84.7% lo hicieron de forma asintomática, con descensos en la FEVI y un 15.3% lo hicieron de forma sintomática, correspondiendo la insuficiencia cardíaca sintomática a un 3% del total de las pacientes. La presencia de insuficiencia cardíaca sintomática en nuestro estudio es baja, lo que es acorde con lo reportado en la literatura.(50)

En cuanto a la reversibilidad de la cardiotoxicidad, coincidimos con la bibliografía, donde se concluye que la misma es reversible en la mayoría de los casos al suspender el TTZ, con o sin necesidad de intervenir con medicación cardiológica de forma adicional.(10)(50) En nuestro caso, contamos con la limitación de que la evaluación de la reversibilidad de la cardiotoxicidad y continuidad del tratamiento posterior con TTZ sólo fue posible en 95 pacientes a partir de nuestra base de datos, pero de estos casos evaluados la mayoría, 92.6%, lograron no solo retomar el tratamiento con TTZ, sino que también lo concluyeron completando los 18 ciclos.

En nuestro estudio no fue posible identificar factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad que nos permitan tomar medidas para prevenir su desarrollo, lo que podría estar vinculado a la normativa de cobertura utilizada por el FNR, en la cual se excluyen a las pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía o FEVI menor a 50%.

En nuestro estudio tampoco se encontraron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad entre las pacientes que recibieron tratamiento con TTZ secuencial vs concurrente a la quimioterapia. Con respecto a este punto, el estudio pivotal HERA (47), en el que se evalúa la eficacia y toxicidad únicamente del TTZ secuencial, es el que reporta menor prevalencia de cardiotoxicidad, menor con respecto a nuestro estudio y al resto de los estudios pivotaes. De todos modos, para sacar conclusiones válidas sabemos esto debería ser evaluado en un estudio

randomizado, es decir en una población con similares criterios de inclusión e igual distribución de variables (conocidas y desconocidas).

En el presente estudio, tanto la exposición previa a las Antraciclinas como el uso de esquemas de quimioterapia sin Antraciclinas (por ejemplo, TCH) se asociaron a riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, siendo similar la prevalencia de cardiotoxicidad para ambos tipos de tratamiento de quimioterapia. Nuestro hallazgo es discordante con lo reportado en el estudio de *Slamon et al*, donde los pacientes randomizados al recibir TCH tuvieron menor cardiotoxicidad estadísticamente significativa con respecto a los pacientes que fueron randomizadas a Antraciclinas y taxanos. Nuestro hallazgo debe ser interpretado con cautela dado que surge de un análisis retrospectivo no randomizado. (48)

En el análisis de todos nuestros resultados debemos tener en cuenta que una de las principales limitantes es que los datos fueron recabados del formulario completado por el médico al momento de solicitar la medicación, no contando en algunos casos con la totalidad de los datos clínicos solicitados.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio, que incluyó un gran número de pacientes, tratadas en la vida real con TTZ adyuvante, muestra una prevalencia de cardiotoxicidad similar a la reportada en los estudios clínicos randomizados pivotaes y es coincidente con lo reportado a nivel nacional, en estudios observacionales con un menor número de pacientes.

Si bien el 20% de las pacientes desarrollo cardiotoxicidad, en la mayoría de los casos la misma fue reversible y permitió la continuidad del tratamiento, culminando los 18 ciclos. De todas formas, la prevalencia no despreciable de la cardiotoxicidad reafirma la necesidad de un correcto monitoreo del tratamiento con TTZ.

No fue posible reconocer factores de riesgo en nuestra población que nos permitan identificar a las pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad para prevenir su desarrollo. Teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas ya mencionadas, de nuestros resultados tampoco surge una recomendación sobre la forma de administración del TTZ (concurrente versus secuencial con la quimioterapia) o sobre un régimen de quimioterapia a utilizar (Antraciclinas y taxanos versus TCH) que se asocie a un menor riesgo de cardiotoxicidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los estudiantes de grado declaran como conflicto de interés en la realización de este trabajo, el objetivo de aprobación del curso de Metodología Científica II.

Las orientadoras declaran no poseer conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia deseamos agradecer la disposición del FNR para brindar la base de datos y ayudarnos en su manejo.

A nuestras familias por el apoyo incondicional durante todo el proceso.

Por último, agradecer a la docente de Métodos Cuantitativos por el asesoramiento constante y la buena disposición, y a Patricia por ayudarnos en la traducción del resumen.

ANEXOS

Anexo 1: Tablas del Marco Teórico.

Tabla 1- Criterios para el tratamiento con TTZ del cáncer de mama primario operable

Deben cumplirse todos los criterios adicionales que se detallan a continuación:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama	Cáncer de mama loco-regionalmente avanzado y/o con metástasis a distancia
Con axila positiva o con axila negativa con tumor primario cuyo componente invasor sea de 1 cm o mayor	Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comorbidas
Tumor primario HER2/neu positivo por inmunohistoquímica (IHQ) y con intensidad 3+, o positivo por métodos de hibridación in situ utilizando métodos validados	Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía, o FEVI menor a 50% luego de completada la quimioterapia adyuvante, si la misma incluyó Antraciclinas.
Edad menor o igual a 70 años. En pacientes mayores se analizará en forma individualizada	Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de las posibilidades de adhesión al tratamiento
Performance Status (Karnofsky): 1-2	Pacientes portadoras de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal
Previsión al diagnóstico que la paciente tolerará en dosis y frecuencia el protocolo de tratamiento previsto	Pacientes con niveles de glóbulos blancos menor a 3.000/ml o neutrófilos menor a 1.500 o plaquetas menor a 100.000; previo al inicio de protocolo de tratamiento
Tiempo transcurrido desde el fin de la quimioterapia adyuvante menor a 3 meses.	Embarazo o lactancia

Extraído de: Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento sistémico del cáncer de mama con Trastuzumab Emtansine (T-DM1), Lapatinib Y Fulvestrant - Normativa de Cobertura. 2017;1–27.

Tabla 2- Grados de cardiotoxicidad

Grado I	Reducción asintomática de la FEVI entre el 10 y el 20%.
Grado II	Reducción de la FEVI por debajo del 20% o por debajo del valor normal de la misma.
Grado III	Presencia de síntomas concordantes con insuficiencia cardíaca.
Extraído de: Santos M, Paiva M, Macedo C, Petrilli A, Azeka E, Jatene I, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):01–68.	

Anexo 2: Aprobación del Comité de Ética.

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 3 de Julio de 2019

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 3 de Julio de 2019

En relación al proyecto presentado por el Servicio de Oncología

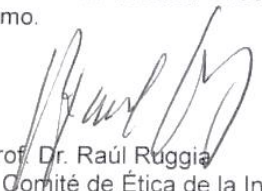
"Prevalencia de la cardiotoxicidad por Trastuzumab en cáncer de mama precoz HER 2 positivo en Uruguay en un período de 10 años."

Investigadores Responsables: Bres. Cecilia Etchevarría, Jessica Ferradaz, Agustín Ferreira, Analía Fontán, Ana Sofía Gabín.

Tutores: Dras. Natalia Camejo y Cecilia Castillo

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 3 de Julio de 2019 hasta la fecha de finalización del mismo.



Prof. Dr. Raúl Ruggia

Coordinador del Comité de Ética de la Investigación

Integrantes del Comité de Ética del Hospital de Clínicas

Prof. Dr. Raúl Ruggia	Coordinador – Ex Director de Neuropediatría
Dra. Gabriela Ballerio	Abogada- Asistente Académica de Dirección
Prof. Adj. Dra. Aurana Erman	Ex- Profesora Adjunta de Neurocirugía Especialista en Medicina Legal
Prof. Agda. Lic. Enf. Inés Umpiérrez	Integrante Licenciada en Enfermería
Prof. Adj. Dra. Leticia Cuñetti Terapéutica	Ex- Profesora Adjunta de Farmacología y Especialista en Nefrología y Farmacología
Lic. Psic. Sandra Torres	Secretaría Administrativa

Anexo 3: Aval del Servicio de Oncología Clínica



SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA
Facultad de Medicina - Universidad de la República

Dra. Lucía DELGADO
Profesora Titular

Dr. Gabriel KRYGIER
Profesor Agregado

Dr. Mauricio CUELLO
Profesor Adjunto

Dra. Cecilia CASTILLO
Profesora Adjunta

Dr. Luis UBILLOS
Profesor Adjunto

Dra. Natalia CAMEJO
Asistente

Dr. Sebastian XIMENEZ
Asistente

Dra. Noelia SILVEYRA
Asistente

Dra. Maria Clara RODRIGUEZ
Asistente

Dra. Silvana MALVASIO
Asistente

Dra. Dahiana AMARILLO
Asistente

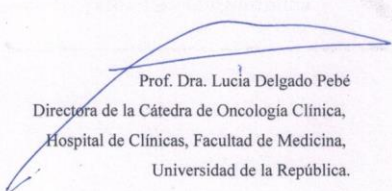
Dr. Robinson RODRIGUEZ
Médico Colaborador
Honorario Especializado

Montevideo, 5 de abril de 2019

Por la presente notificamos nuestro aval a los estudiantes de la Facultad de Medicina: Jessica Ferradaz, Cristian Etcheverría, Analía Fontán, Agustín Ferreira, Ana Sofía Gabín para la realización del proyecto: "Prevalencia de la cardiotoxicidad por trastuzumab en cáncer de mama precoz HER 2 positivo en Uruguay en un periodo de 10 años."

Este proyecto tiene como objetivo evaluar la frecuencia y la severidad de la cardiotoxicidad asociada al tratamiento con TTZ en pacientes portadoras de cáncer de mama HER 2 positivo tratadas a través del Fondo Nacional de Recursos

Saluda atentamente,


Prof. Dra. Lucía Delgado Pebé
Directora de la Cátedra de Oncología Clínica,
Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina,
Universidad de la República.

Hospital de Clínicas
Av. Italia s/n - CP. 11600
Montevideo - Uruguay
Teléfono - Fax: (+598) 2487 2075
E-mail: onco_cli@hc.edu.uy
oncocli@gmail.com
www.oncologiamedica.hc.edu.uy

Anexo 4: Consentimiento informado.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA CON TRASTUZUMAB

CONSENTIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO PROPUESTO

Fecha: _____

Nombre del paciente: _____ C.I.: _____

Edad: ____ Domicilio: _____ Tel.: _____

Nombre del médico: _____ C.I.: _____

COBERTURA FINANCIERA DEL ACTO MÉDICO "TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA CON TRASTUZUMAB"

Tomo conocimiento que el acto médico **tratamiento sistémico del cáncer de mama con Trastuzumab** se realiza con cobertura financiera del FONDO NACIONAL DE RECURSOS (en adelante FNR).

El FNR es un organismo público no estatal creado por el decreto Ley 14.897 en 1980 y luego por la Ley 16.343 de 1992 cuya misión es financiar algunos procedimientos costosos y de alta complejidad que se realizan en los Institutos de Medicina Altamente especializada (IMAE). La Ley 17930 en su art. 313 de 2005 amplió sus competencias al incorporar los medicamentos a su cobertura.

RIESGOS DEL TRATAMIENTO

Riesgos y efectos secundarios del tratamiento propuesto.

En el transcurso del tratamiento con **Trastuzumab** pueden presentarse según la literatura médica los siguientes eventos adversos: más frecuentemente, disminución de la eyección del corazón, toxicidad cardíaca, dolores, escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, insomnio, mareos, reacciones a nivel de piel con enrojecimiento, náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, falta de apetito, infecciones, debilidad, dolor de espalda, falta de aire, rinitis, faringitis, reacciones relacionadas a la infusión. Menos frecuentemente edema periférico, falla del corazón, taquicardia, hipertensión arterial, trastornos del ritmo cardíaco, palpitaciones, alteraciones de la sensibilidad, depresión, inflamaciones y enfermedades de los nervios periféricos, acné, enfermedad de las uñas, prurito, constipación, alteraciones digestivas con malestar, anemia, disminución de los glóbulos blancos, reacciones de hipersensibilidad, dolor en las articulaciones, músculos y huesos, espasmos musculares, síntomas de gripe, sinusitis, nasofaringitis, infecciones respiratorias sangrado por la nariz dolor de garganta.

Riesgos personalizados.

Asimismo pueden existir riesgos que estén relacionados con las circunstancias personales del paciente, estado previo de salud, edad, o cualquier otra situación particular y que en su caso pueden ser los siguientes:

PARTICIPACIÓN DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

He sido informado que el FNR tiene como única obligación respecto a mí el financiamiento del medicamento referido y cumplirá con ello siempre que sus indicaciones y protocolos de administración se encuentren comprendidos dentro la normativa de cobertura vigente.

Desde el 2007 el FNR forma parte del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) y las prestaciones que financia son complementarias a las que brindan las instituciones de asistencia médica integral.

La selección del medicamento que será financiado para dar cumplimiento a la solicitud de cobertura es potestad del FNR con la condición de que se trate de **Trastuzumab** registrado y autorizado por el M.S.P.

De acuerdo a la Ley 19.355 de 2015 se faculta al Fondo Nacional de Recursos a realizar auditorías en las Historias clínicas de los pacientes de los institutos y entidades a quienes se les financien actos médicos o medicamentos.

En caso de requerir una mayor información sobre el procedimiento financiado, pueda consultar por vía telefónica a la línea abierta del FNR al 0800 1980, ingresar a la página Web del Fondo Nacional de Recursos

www.fnr.gub.uy, dirigirme por vía mail a fnr@fnr.gub.uy, o concurrir personalmente a la calle 18 de Julio 985 – Piso Cuarto – Galería Cristal en el horario de 9 a 17 horas.

DERECHO A NO CONSENTIR O RETIRAR EL CONSENTIMIENTO

Se me informa que puedo no consentir la realización del referido tratamiento y que en cualquier momento y sin expresión de causa o explicación, puedo revocar este consentimiento.

Por último, hago constar que:

- He sido adecuadamente y oportunamente informado/a respecto a mi enfermedad, las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias, así como las posibles consecuencias de la no realización de las mismas.
- Se me han hecho saber las razones que motivan el tratamiento planteado, los probables riesgos, complicaciones y resultados que del mismo pueden surgir.
- Dejo constancia que he comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, permitiéndome el médico informante hacer todas las consultas y observaciones que estimé necesarias y aclarándome las dudas que le he planteado.
- He entendido la importancia de cumplir el tratamiento y que deberé continuar en control médico realizándome análisis periódicamente de acuerdo a lo que me indique el médico tratante.
- Autorizo a que la información que surge de mi tratamiento y que forma parte de los registros existentes en el FNR puedan acceder técnicos del FNR o entidades científicas autorizadas por el FNR con el objetivo de realizar evaluaciones de los resultados y seguimiento del mismo manteniendo siempre la reserva de mis datos personales.

Firmo como expresión de mi decisión informada

Firma del paciente

Firma del médico tratante

Cédula de Identidad

Caja Profesional

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

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

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

Nombre de quien firma.....CI

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

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

Firma en representación del paciente

Firma del médico tratante

Caja Profesional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Marque con una cruz lo que corresponda.

Si autorizo ☐

No autorizo ☐

Firma del paciente

Cedula de Identidad

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

Consentimiento informado del paciente - Evaluación de resultados Versión 1.5 de 12/12/2018


wondershare

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

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

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

Nombre de quien firma.....CI

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

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

Anexo 5: Formulario de solicitud de tratamiento del cáncer de mama del FNR.

Vigencia: 15/01/2017

Página 1 de 5

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 ☐ Negativos ☐ sd
RP: ☐ Positivos ☐ Negativos ☐ sd

☐ En lesión metastásica (Especifique.....)

RE: ☐ Positivos ☐ Negativos ☐ sd
RP: ☐ Positivos ☐ Negativos ☐ 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**

- ☐ Adyuvancia
☐ Neoadyuvancia

☐ **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:

- | | |
|--|---|
| ☐ Oseas | ☐ SNC - No controladas |
| ☐ Cutáneas/ subcutáneas | ☐ SNC - Controladas con cirugía |
| ☐ Pulmonares | ☐ SNC - Controladas con Radioterapia |
| ☐ Hepáticas | ☐ SNC - Controladas con Quimioterapia |
| ☐ Otras localizaciones metastásicas | ☐ SNC - Controladas con otro tratamiento |

Especifique

Fracción de eyección ventricular izquierda

FEVI __, __ % Fecha: __/__/__

ANTECEDENTES PERSONALES

CARDIOVASCULARES

☐ No ☐ Si

- | | |
|---|--|
| ☐ Cardiopatía isquémica | ☐ Claud. intermitente |
| ☐ Cardiopatía valvular | ☐ Insuf. venosa crónica |
| ☐ Arritmias | ☐ TVP |
| ☐ HTA | ☐ Otros |
| ☐ Insuficiencia cardíaca | |
| Clase funcional NYHA: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV | |

RESPIRATORIOS

☐ No ☐ Si

- | | |
|---|--------------------------------|
| ☐ Asma | ☐ TBC |
| ☐ Bronquitis crónica | ☐ Otros |
| ☐ EPOC | |

NEUROLÓGICOS

☐ No ☐ Si

- | | |
|---|--|
| ☐ AVE | ☐ Sind. Parkinsoniano |
| ☐ Encefalopatía vascular | ☐ Demencia |
| ☐ Epilepsia | ☐ Otros |

ENDOCRINO METABÓLICOS

☐ No ☐ Si

- | | |
|--|-----------------------------------|
| ☐ Diabetes | ☐ Obesidad |
| ☐ Hipotiroidismo | ☐ Otros |
| ☐ Hipertiroidismo | |

NEFRO UROLÓGICOS

☐ No ☐ Si

- | | |
|--|---|
| ☐ Insuficiencia renal | ☐ Infección urinaria |
| ☐ Diálisis | ☐ Otros |

DIGESTIVOS

☐ No ☐ Si

- | | |
|--|--------------------------------|
| ☐ Hepatopatía | ☐ Otros |
| ☐ Enfermedad diverticular | |

HEMATOLÓGICOS

☐ No ☐ Si

- | | |
|---|---------------------------------|
| ☐ Trastornos hemoragíparos | ☐ Anemia |
| ☐ Estados trombofílicos | ☐ Otros |

OTRAS NEOPLASIAS

☐ No ☐ Si

Cual _____

- ☐ Localizada
☐ Diseminada Espec. _____

OTROS

☐ No ☐ Si

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| ☐ HIV | ☐ Tabaquismo |
| ☐ Alcoholismo | ☐ Otros |

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	N° de ciclos	Fecha 1° ciclo o dosis	Fecha último ciclo o dosis
Ninguno				
FAC				
FEC				
TAC				
AC				
Paclitaxel				
Docetaxel				
Vinorelbina				
CMF				
CAF				
TC				
AT				
TCH				
Carboplatino				
Oxiplatino				
Capecitabine				
Gemcitabine				
Trastuzumab				
Pertuzumab				
Trastuzumab emtansine (TDM-1)				
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			
TCH			
Carboplatino			
Oxiplatino			
Capecitabine			
Gemcitabine			
Trastuzumab			
Pertuzumab			
Trastuzumab emtansine (TDM-1)			
Lapatinib			
Tamoxifeno			
Anastrozole			
Letrozole			
Goserelina			
Fulvestrant			
Radioterapia			
Otros			

TRATAMIENTO SOLICITADO:

- ☐ Trastuzumab ☐ Fulvestrant ☐ Lapatinib
☐ Pertuzumab ☐ Trastuzumab emtansine (TDM-1)

Peso (Kg): _____ Talla (cm): _____ Superficie corporal (m2): __, __

Trastuzumab: (Seleccionar y completar uno de los siguientes esquemas)

Las siguientes opciones de administración son elección de oncólogo tratante y válidas para todas las indicaciones

Dosis propuesta de **Trastuzumab intravenoso**: Dosis carga _____ mg

Dosis de mantenimiento: _____ mg / cada ____ semanas

Dosis propuesta de **Trastuzumab subcutáneo**: _____ mg / cada ____ semanas

Dosis propuesta de **Lapatinib**: _____ mg/día

Fulvestrant: (Seleccionar y completar uno de los siguientes esquemas)

Dosis propuesta de **Fulvestrant intramuscular:** ____ mg/mensuales

Dosis propuesta de **Fulvestrant primer mes (inicio):** ____ mg día: ____ día: ____ día: ____

Pertuzumab: (Junto con Trastuzumab intravenoso)

Dosis propuesta de **Pertuzumab intravenoso:** Dosis carga ____ mg

Dosis de mantenimiento: ____ mg / cada ____ semanas

Trastuzumab emtansine (TDM-1):

Dosis propuesta de **Trastuzumab emtansine (TDM-1):** Dosis: ____ mg

Consideraciones que juzgue relevantes:

Anexo 6: Formulario de solicitud de dosis mensual para el tratamiento de cáncer de mama – FNR.

Vigencia: 01/12/2016
Página 1 de 4

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 ☐ Pertuzumab
☐ Trastuzumab emtansine (TDM-1)

En tratamiento desde: ____/____/____ a dosis de ____ mg./día

Motivo de cambio: ☐ Efectos adversos. ☐ Falla de tratamiento Esp.: _____

INFORMACIÓN DEL MES EN CURSO

Fecha de inicio de tratamiento: ____/____/____

Fecha de último control : ____/____/____

Fecha de administración de la dosis: ____/____/____

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: _____

Tratamiento con Pertuzumab

Nº de dosis de Pertuzumab en el mes: _____ dosis

Cantidad total de Pertuzumab 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 Trastuzumab emtansine (TDM-1)

Nº de dosis de Trastuzumab emtansine en el mes: _____ dosis

Cantidad total de Trastuzumab emtansine 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
☐ Alteraciones de transaminasas.
☐ Plaquetopenia
☐ Otros eventos adversos. Cuales _____

PARACLÍNICA

Hemograma (Frecuencia: mensual para tratamiento con Trastuzumab- Lapatinib)

Glób. Blancos: _____ N ____ % Hb ____ g/dl Plaquetas _____ mil

Hepatograma (Frecuencia: mensual para tratamiento con TDM-1)

BT: _____ TGO: _____ TGP: _____

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: _____

Nº de dosis en el mes: ____ dosis

Cantidad total de Trastuzumab solicitado: _____ mg

☐ Administración cada 3 semanas

☐ Administración semanal

Fechas de las dosis:

____/____/____

____/____/____

Fulvestrant

Cantidad de Fulvestrant solicitado: _____ mg

Lapatinib

Cantidad de Lapatinib solicitado: _____ mg/día

Pertuzumab

Cantidad de Pertuzumab solicitado: _____ mg

Trastuzumab emtansine (TDM-1)

Cantidad de Trastuzumab emtansine (TDM-1) solicitado: _____ mg

CÓDIGO DE LA FARMACIA INSTITUCIONAL DONDE SE RETIRARÁ LA MEDICACIÓN: _____

CONSIDERACIONES QUE JUZGUE RELEVANTES:

INGRESO POR SISTEMA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
2. Comisión Honoraria de la Lucha Contra el Cáncer. Programa de Vigilancia Epidemiológica. Registro Nacional de Cáncer. Cáncer de Mama en Uruguay 2011-2015. 2011; Available from: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_357_1.html
3. Baselga J. Adjuvant Trastuzumab: A Milestone in the Treatment of HER-2-Positive Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2006;11(suppl_1):4–12.
4. Camejo N, Schiavone A, Díaz M, et al. Cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en pacientes uruguayas portadoras de cáncer de mama HER positivo Trastuzumab-induced cardiotoxicity in uruguayan patients with HER positive breast cancer. *Arch Med Interna* [Internet]. 2015;37(3):109–13. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v37n3/v37n3a02.pdf>
5. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *An la Fac Med*. 2017;4(1):04–66.
6. Arroyo Yustos M, Martín Angulo M, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de mama. *Med* [Internet]. 2017;12(34):2011–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.05.001>
7. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. 2015;(3).
8. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2018;25:144–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2017.12.010>
9. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento sistémico del cáncer de mama con Trastuzumab Emtansine (T-DM1), Lapatinib Y Fulvestrant - Normativa de Cobertura. 2017;1–27.
10. Gómez A, Américo C, Janssen B, Rebollo E, Pazos A, Castillo C, et al. Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. *RevUrugCardiol* [Internet]. 2017;32(1):31. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v32s1/1688-0420-ruc-32-s1-00031.pdf>
11. Cancer Tomorrow [Internet]. [cited 2019 Jul 12]. Available from: https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0

12. Hughes T. A Case of Cancer of the Breast; with Remarks. 1789;
13. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
14. Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312(3):146–51.
15. Kelsey J, Gammon M, John E. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):36–47.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2002 Jul 20 [cited 2019 Oct 28];360(9328):187–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133652>
17. Winkler NS, Raza S, Mackesy M, Birdwell RL. Breast density: Clinical implications and assessment methods. *Radiographics*. 2015;35(2):316–24.
18. Boyd N, Guo H, Martin L, Sun L, Stone J, Fishell E. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227–36.
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2001 Oct 27 [cited 2019 Oct 28];358(9291):1389–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705483>
20. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–30.
21. Henderson T, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson M, Meadows A. Surveillance for Breast Cancer in Women Treated with Chest Radiation for a Childhood, Adolescence or Young Adult Cancer: A Report from the Children’s Oncology Group. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):152–4.
22. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(2):301–8.
23. Chen W, Rosner B, Hankinson S, Colodits G, Willett W. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns and breast cancer risk. *JAMA*. 2011;306(17):1884–90.
24. Lynch B, Neilson H, Friesdenreich C. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent*

- Results Cancer Res. 2011;186(13).
25. Van Den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000;152(6):514–27.
 26. Tipos de cáncer de seno [Internet]. [cited 2019 Oct 23]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tipos-de-cancer-de-seno.html>
 27. Farreras 18 Ed.
 28. Amin M. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Vol. 4, Journal of Surgical Oncology. Chicago, Illinois; 2017. 369–375 p.
 29. DeVita VT, Hellman TS, Rosenberg SA. Cancer, Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
 30. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):92–8.
 31. Herceptin: Biotechnology Breakthrough In Breast Cancer Wins FDA Approval [Internet]. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/herceptin-biotechnology-breakthrough-breast-cancer-wins-fda-approval-4878.html>
 32. FDA Approves Herceptin for the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Node-Positive Breast Cancer [Internet]. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-herceptin-adjuvant-her2-positive-node-positive-breast-cancer-4879.html>
 33. FDA approves Herzuma as a biosimilar to Herceptin | FDA [Internet]. [cited 2019 Jul 5]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-herzuma-biosimilar-herceptin>
 34. McKeage K, Perry C. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs.* 2002;62.
 35. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs.* 2011;22(2):128–35.
 36. Ficha técnica Trastuzumab - Agencia Europea de Medicamentos [Internet]. p. 1–100. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_es.pdf
 37. Trastuzumab (including biosimilars of trastuzumab): Drug information. 2016;1–15.
 38. Salazar L, Palacio AC, Rodríguez JR. Mecanismos de cardiotoxicidad: antineoplásicos, anti-

- inflamatorios no esteroideos, antipsicóticos, cocaetileno y simpaticomiméticos. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;18(2):100–10.
39. Santos M, Paiva M, Macedo C, Petrilli A, Azeka E, Jatene I, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013;100(5):01–68. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.2013S005>
 40. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Chemotherapy agents and cardiotoxicity : a current and user-friendly. *Arch Med Interna*. 2013;35(2):37–47.
 41. Perez E, Morgan J. Cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents. *Up To Date*. 2013;1–18.
 42. Mazzotta M, Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, Tomao F, Barba M, et al. Long-Term Safety and Real-World Effectiveness of Trastuzumab in Breast Cancer. *J Clin Med*. 2019;8(2):254.
 43. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):18–27.
 44. Yasui Y, Potter J. The shape of age-incidence curves of female breast cancer by hormone-receptor status. *Cancer Causes Control*. 1999;10:431–7.
 45. Cadoo K, Fornier M, Morris P. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;57:312–21.
 46. Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. *Iv Atlas De Incidencia Del Cancer*. 2014.
 47. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, SI et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–72.
 48. Dennis Slamon, M.D., Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., Nicholas Robert, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Miguel Martin M. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273–83.
 49. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3366–73.
 50. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, Rea D, Piscopo G, Scala S, et al. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: An actual challenge. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(2):130–7.