



**Orientaciones 2016**

**MANEJO CLÍNICO CON TRASTUZUMAB  
en personas con cáncer de Mama  
que sobreexpresan el gen *HER2***

Subsecretaría de Salud Pública  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones de manejo clínico con trastuzumab en personas con cáncer de mama que sobrepresan el gen *HER2*.

Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN .....

Fecha edición y publicación: 2016

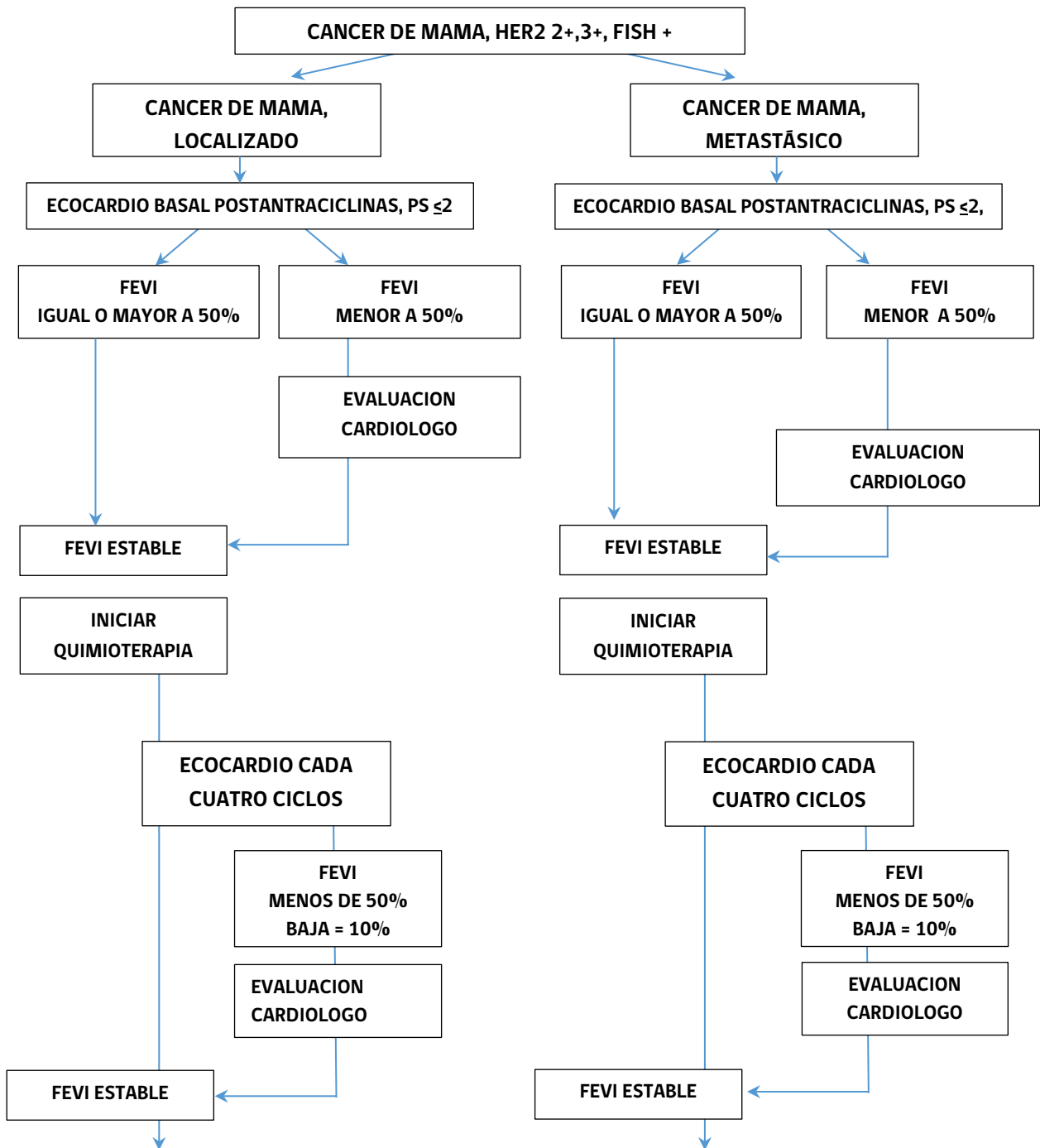
**ABREVIATURAS**

BED	Biopsia estereotáxica digital
BI-RADS	Breast Imaging Report and Database System
BRQ	Biopsia radio-quirúrgica
Doc	Docetaxel
ECG	Electrocardiograma
FE	Frecuencia de eyección
FEVI	Frecuencia de eyección izquierda
FISH	Fluorescencia por hibridación in situ
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
IHQ	Inmunohistoquímica
PERT	Pertuzumab
QT	Quimioterapia
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TZ	trastuzumab
T-DM1	Trastuzumab emtansine

## ÍNDICE

ALGORITMO DE MONITORIZACIÓN Y MANEJO DE PACIENTE CON QUIMIOTERAPIA CON TRASTUZUMAB .....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
2. OBJETIVOS .....	7
2.1. Objetivo General .....	7
2.2. Objetivos Específicos .....	7
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN .....	8
4. DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN .....	8
4.1. Diagnóstico HER2 Positivo .....	10
4.2. Trastuzumab .....	11
5. TRATAMIENTO .....	11
5.1. Cáncer de mama metastásico .....	13
5.2. Criterios de Inclusión y Exclusión para tratamiento con Trastuzumab .....	15
5.2.1. Personas con cáncer de mama etapas I, II y III. Adyuvancia.....	15
5.3. Controles.....	18
5.4. Criterios de Suspensión del Tratamiento .....	18
5.5. Personas con cáncer de mama metastásico, Estadío IV.....	19
5.6. Administración del Trastuzumab (14).....	21
6. SEGUIMIENTO (14) .....	22
7. METODOLOGÍA.....	22
8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	23
8.1. Grupo Elaborador .....	23
8.2. Grupo Revisor .....	23
8.3. Declaración conflictos de interés.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

### ALGORITMO DE MONITORIZACIÓN Y MANEJO DE PACIENTE CON QUIMIOTERAPIA CON TRASTUZUMAB



**CONTINUAR  
QUIMIOTERAPIA  
HASTA 17-18 CICLOS**

**CONTINUAR  
QUIMIOTERAPIA HASTA  
PROGRESIÓN VISCERAL**

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad en su mayoría hormono dependiente (65%), debido al crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse.

Los tipos histológicos de mayor frecuencia son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar, con menor frecuencia puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama. Entre sus múltiples agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales. Así cerca de 5-10% obedece a causas genéticas y sobre un 80 % son esporádicos.

Según estimaciones de GLOBOCAN 2012, durante el año 2012 se diagnosticaron poco más de un millón y medio de nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, con una tasa estandarizada de 43.3 por 100 mil mujeres. Estimó que anualmente, fallecen 521.817 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 12.9 por 100.000 mujeres.

Para Sudamérica, la misma fuente calcula una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 15,1 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46,0 por 100.000, lo que se traduciría en que anualmente fallecerían 24.681 mujeres y se producirían 75.907 casos nuevos en este continente.

En Chile, el cáncer de mama en 2012 alcanzó una tasa de mortalidad observada de 15,69 por 100.000 mujeres, con 1367 defunciones mujeres y 4 de varones. Según género y edad, el cáncer de mama afecta tanto a hombres como en mujeres preferentemente mayores de 15 años.

Según el Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003–2007, la incidencia estimada por los Registros Poblacionales<sup>1</sup>, ubicados en las Regiones de los Ríos, Antofagasta y Bio Bio, reportan tasas de incidencia de 32,3; 31,9 y 29,6 casos nuevos por 100.000 mujeres respectivamente.

Aproximadamente el 25%<sup>2</sup> de los cánceres de mama son tipo HER2 positivo. Estos tumores producen un exceso de la proteína HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, por sus siglas en inglés). El cáncer de mama HER2 positivo tiende a ser más agresivo, peor pronóstico y con mayores tasas de recaída. El estándar de asistencia aprobado para el cáncer de mama HER2 positivo en estadios localizados es trastuzumab un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que bloquea a la proteína HER2. (Los tumores de “alto riesgo” son RE/RP negativos, de > 2 cm, de grado 2 ó 3, o que se presentan en una paciente menor de 35 años de edad).

En Chile a contar del año 2011 se incorporó en el sector público el tratamiento con trastuzumab en personas con cáncer de mama que sobreexpresan el gen *HER2*(1)(2).

Esta orientación de manejo clínico considera a personas con cáncer de mama localizado, localmente avanzado y metastásico HER2 positivo que tienen indicación de tratamiento con trastuzumab.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo General

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de personas con trastuzumab para el cáncer de mama que sobreexpresa el gen *HER2*.

### 2.2. Objetivos Específicos

---

<sup>1</sup> Unidad de Vigilancia de Enfermedades No transmisibles y Estudios, Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública, 2012

<sup>2</sup> En Chile el % fluctúa entre 14 y 16%.

Entregar orientaciones para el tratamiento con trastuzumab para personas con cáncer de mama que sobreexpresa el gen *HER2*.

### 3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes, directamente a cargo de los pacientes, sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

### 4. DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico de cáncer de mama se confirma con el informe histológico positivo. Este informe debe ser emitido en un formato tipo, con todos los elementos requeridos y es recomendable que contenga todos los elementos indicados en el documento "Actualizaciones en Diagnóstico Patológico en Cáncer de Mama" (ver Link: [http://www.mastologia.cl/sitio/index\\_main.html](http://www.mastologia.cl/sitio/index_main.html)).

La biopsia percutánea mamaria es aceptada y utilizada en forma universal como el método de elección para la confirmación diagnóstica (3). Dependiendo de la presentación clínica o imagenológica de la enfermedad, las opciones de biopsia son:

- Biopsia core (guiada por US): en nódulos sólidos, palpables y no palpables, sospechosos, BI-RADS 4 y 5.
- Biopsia estereotáxica digital (BED): en microcalcificaciones y otras lesiones mamográficas sospechosas, como distorsiones del parénquima o asimetrías de densidad BI-RADS 4 y 5, no visibles en ecografía.
- Biopsia con aguja de Tru-cut: en tumores grandes o localmente avanzados.



- Biopsia radio-quirúrgica (BRQ): en lesiones sospechosas no palpables, cuando no se dispone de biopsia core ni de BED.
- Biopsia de piel: en casos sospechosos de carcinoma inflamatorio.
- Biopsia de pezón: en casos sospechosos de cáncer de Paget.
- Biopsia incisional: en caso de tumores localmente avanzados y que no se disponga de aguja de Tru-cut.
- Biopsia de localizaciones secundarias: en casos de cáncer metastásico.

Excepcionalmente, en casos de descarga por pezón, podría indicarse citología, ya que no es recomendable para confirmar diagnóstico.

Las personas que hayan sido derivadas sin mamografía, se les debe realizar este examen. Una proporción de ellos requerirán además de ecotomografía mamaria o proyecciones mamográficas adicionales previo a la biopsia.

Las determinaciones de receptores hormonales de estrógenos, de progesterona y de HER-2 con técnica inmunohistoquímica, pudieran realizarse en la muestra obtenida por punción en los casos cuyo tratamiento primario no sea la cirugía.

Una vez confirmada la histología del cáncer de mama. Se procede a completar el estudio o estadificación.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N3, M0		
Estadio IV	Cualquier T cualquier N, M1		

#### 4.1. Diagnóstico HER2 Positivo

El HER2 es un receptor con actividad tirosin-kinasa, producto de la síntesis del protooncogen *ERBB2*, que se encuentra en la superficie de las células mamarias y que controla su crecimiento, por lo que su expresión anormal se asocia a procesos tumorales. En las personas con cáncer de mama en que se encuentra la sobreexpresión de HER2, resultan en tumores de peor pronóstico y pueden responder de manera diferente a determinados tratamientos. La determinación de la expresión de HER2 se realiza mediante inmunohistoquímica para cuantificar la proteína producto de la expresión del oncogén en

la superficie de la célula, y mediante la prueba de hibridación *in situ* fluorescente (técnica FISH), en la que se determina el número de copias del gen que poseen las células del tumor. Hay otras técnicas aceptadas como la hibridación *in situ* cromogénica (CISH, por sus siglas en inglés) o la hibridación *in situ* con plata (SISH, por sus siglas en inglés) (4).

#### 4.2. Trastuzumab

El trastuzumab (rhMAB HER2) es un anticuerpo monoclonal recombinante obtenido por ingeniería genética que actúa frente a la proteína HER2 y se utiliza en el tratamiento de los carcinomas de mama que expresan esta proteína. El trastuzumab es una inmunoglobulina IgG1 kappa que contiene una región idéntica a la inmunoglobulina humana unida a una porción de una proteína murina susceptible de actuar como ligando del receptor para HER2 (5).

### 5. TRATAMIENTO

Previo al inicio del tratamiento el profesional a cargo deberá informar al paciente en que consiste el tratamiento y sus beneficios, riesgos y posibles efectos secundarios.

La sobreexpresión (o amplificación) del receptor *HER2*, está presente en el 15% de las mujeres con cáncer de mama y se asocia a un pobre pronóstico. Las terapias anti *HER2* buscan reducir el riesgo de recaída y de muerte. Los resultados de eficacia parecen apoyar el uso de Trastuzumab en mujeres con cáncer de mama localizado y localmente avanzado, *HER2* positivo. Sin embargo deben tenerse en cuenta los riesgos de cardiotoxicidad, particularmente en mujeres con bajo riesgo de recurrencia o con riesgo cardiovascular aumentado (6).

Un metanálisis evaluó la terapia concomitante respecto a la administración secuencial de trastuzumab en personas con cáncer de mama temprano *HER2* positivo de alto riesgo, este metanálisis incluyó 6 estudios. (NCCTG-N9831, 2008 y 2009; BCIRG 006,2009; NSABP B31, 2007 y 2005; HERA, 2009; y Fin HER, 2009). Las definiciones de terapia concomitante varían entre los

estudios. La administración concomitante de trastuzumab mostró beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (HR 0,62 y 0,68 respectivamente). La administración secuencial solo mostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad sin beneficio en la supervivencia global (7).

Una revisión sistemática evaluó la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la terapia con trastuzumab, en general y en lo referente a su duración, la administración concurrente o secuencial con el régimen de quimioterapia estándar en personas con cáncer de mama precoz HER2 positivo. Se incluyeron ocho estudios (BCIRG 006, Fin Her, HERA, N9831, B 31, PACS 04, NODH, y Buzda) con 11.991 personas con un promedio de edad de 49 años). La sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad fueron favorecidas significativamente con los regímenes con trastuzumab (HR 0,66; 95% intervalo de labor (CI) 0,57 a 0,77,  $P < 0,00001$ ; y HR 0,60; IC 95%: 0,50 a 0,71,  $P < 0,00001$ , respectivamente). EL uso de Trastuzumab aumentó significativamente el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF: 5,11 RR, IC 90% 3,00 a 8,72,  $P < 0,00001$ ); y produjo disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI: RR 1,83, IC 90%: 1,36 a 2,47,  $P = 0,0008$ ). Los riesgos no difirieron para la toxicidad hematológica. Los dos pequeños estudios que usaron trastuzumab por menos de seis meses no difirieron en eficacia con los estudios más prolongados, pero encontraron menor toxicidad. Los estudios que administraron trastuzumab en forma concurrente tuvieron una eficacia similar a los estudios con administración secuencial (8).

Los autores concluyen que hay fuerte evidencia de que el Trastuzumab mejora significativamente la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en mujeres con cáncer de mama localizado y localmente avanzado HER2 positivo, aunque en algunas mujeres aumenta significativamente la cardiotoxicidad que suele ser severa. Los estudios que administraron trastuzumab simultánea o secuencialmente a quimioterapia no difirieron en eficacia. La menor duración de la terapia puede reducir la cardiotoxicidad y mantener la eficacia, sin embargo la evidencia es insuficiente en la actualidad para concluir esto debido a la pequeña cantidad de personas en estos ensayos.

En personas que reciben quimioterapia con antraciclinas concurrente con trastuzumab, el riesgo de cardiotoxicidad es mayor(6).

Otra revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad del uso de trastuzumab en mujeres mayores de 60 años incluyó los estudios HERA, N9831 y B31. Se observó una reducción significativa del 47% del riesgo relativo en personas mayores de 60 años con trastuzumab comparada con el grupo sin trastuzumab (conjunto HR: 0,53; 95% CI, 0,36-0,77). La proporción del conjunto de eventos cardíacos en personas mayores de 60 años tratadas con trastuzumab fue de 5% (95% CI, 4-7%) (9).

### 5.1. Cáncer de mama metastásico

C. A. Harris, en el año 2011 publicó un metanálisis en que evaluó la eficacia del uso de terapias target HER2 (trastuzumab y lapatinib) sumadas a tratamiento estándar hormonal o con quimioterapia (antraciclinas, capecitabina y anastrozole) en personas con cáncer de mama metastásico. Los outcomes medidos fueron supervivencia global, tiempo de progresión de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta a tratamiento.

El estudio informa una reducción de un 22% de riesgo de muerte cuando se agrega la terapia HER2 al tratamiento estándar (5 estudios, 1329 personas, HR 0,78; 95% IC: 0,67-0,91), los resultados en relación con el tiempo de progresión de la enfermedad fueron (HR 0,56; 95%IC:0,48-0,64) y respecto a la supervivencia libre de progresión (HR 0,63;95% IC:0,53-0,74).

Agregar al tratamiento estándar terapia HER2 aumentó la tasa de respuesta completa a tratamiento en un 67%: RR: 1,67; 95% IC 1,46-1,90. También fue favorable respecto a la respuesta parcial (RR1,61; 95% IC1,38-1,87).

Cuando las personas solo recibieron tratamiento estándar fueron más propensas a tener enfermedad progresiva o estable.

El metaanálisis concluye que estos resultados confirman los beneficios respecto a agregar terapia HER2 al tratamiento estándar a personas con cáncer metastásico (10).

Otro metaanálisis de Zhen-Li et al, 2013 evaluó la eficacia y seguridad del trastuzumab en combinación con quimioterapia o hormona terapia en personas HER2 positiva con cáncer de mama metastásico. Los resultados de este metaanálisis informan que sumar trastuzumab a la quimioterapia (antraciclinas, paclitaxel, docetaxel, anastrozole y letrozole) mejora la sobrevida global HR=0,79, IC: 95%, 0,65-0,96).

De los 7 estudios que se seleccionaron para incorporar en este metaanálisis 4 compararon quimioterapia con o sin trastuzumab, 2 de ellos informaron datos de sobrevida global demostrando un 21% (RR=0,79, 95% reducción del riesgo de morir en personas con trastuzumab. Para el análisis de tiempo de progresión desde el momento de la randomización el uso de trastuzumab en personas con quimioterapia mostró el siguiente beneficio HR=0,66, 95% IC; 0,35-1,25.

Para personas que recibieron terapia hormonal también el estudio informó beneficios al sumar trastuzumab comparado con hormono terapia sola, el tiempo de progresión de la enfermedad HR=0.63, 95% IC 0.46-0.86), la tasa de respuesta global RR=2.59, 95%IC 1,25-5,36) y la tasa de beneficio clínico RR =1,58, 95% IC 1,15-2,15), solo un estudio informó datos de sobrevida global, el que mostró un beneficio en la reducción del riesgo de morir de un 15%.

Respecto a los efectos adversos el trastuzumab sumado a la quimioterapia como a la terapia hormonal aumenta la cardiotoxicidad cardiaca (RR=3,37, 95% CI: 1,26-0,02) (11).

En general, la quimioterapia no debe usarse en concomitancia con la terapia hormonal (12) Trastuzumab puede usarse combinado con quimioterapia (exceptuando antraciclinas) y terapia hormonal. Para la mayoría de los personas el uso de antraciclinas seguido por taxane-trastuzumab puede ser la terapia de elección (13).

En Chile a contar de julio del año 2010 se incorporó en el sector público el tratamiento con trastuzumab en personas con cáncer de mama que sobreexpresan el gen *HER2*. Los resultados del seguimiento de estas personas informan que si se compara la sobre vida a 60 meses en personas en estadios tempranos con la de personas en estadio IV, la sobre vida de estas últimas es de 26,6% con un IC (21,9 a 31,5), el 42,2 % se encuentra fuera del intervalo de confianza, por lo que estas personas tienen mejor sobrevida a 5 años que las tratadas sin trastuzumab.

Tratamiento sistémico recomendado para de cáncer de mama metastásico HER2 positivo

<b>HER 2 POSITIVO</b> Receptor de estrógeno (+)	Sin enfermedad extensa visceral	Terapia hormonal +bloqueo HER2 (TZ o LP)	TZ+ Anastrozol LP+ Letrozole
	Con enfermedad extensa visceral	Quimioterapia + bloqueo/dual HER2	Pert+TZ+Doc T-DM1
Receptor de estrógeno (-)	Sin enfermedad extensa visceral	Quimioterapia + bloqueo/dual HER2	
	Con enfermedad extensa visceral	Quimioterapia + boqueo/dual HER2	

TZ: Trastuzumab; T-DM1 trastuzumab emtansine, Pert pertuzumab; Doc docetaxel  
REF: Basado Guía de Práctica Clínica de ESMO, 2012

**5.2. Criterios de Inclusión y Exclusión para tratamiento con Trastuzumab**

**5.2.1. Personas con cáncer de mama etapas I, II y III. Adyuvancia.**

**Criterios de Inclusión**

Deben estar presentes todos los criterios.

1. Estado general /performance estatus < 2, (PS = 0 - 1), (IK = 90 -100%)

2. Sobreexpresen gen *HER2* (3+) determinado por inmunohistoquímica (IHQ) positivo con intensidad 3+ (>10% de células en componente invasor), confirmado mediante FISH positivo<sup>3</sup>.
3. Tamaño tumoral mayor de 1 cm.
4. Evaluación cardiológica previa: ecocardiograma o MUGA con fracción de eyección (FEi) > o igual 50%<sup>4</sup>.
5. En mujeres en edad fértil, utilización de método anticonceptivo, esterilización quirúrgica o histerectomía, informado por profesional responsable.
6. Con independencia del estado ganglionar.
7. Con independencia del estado receptores hormonales.
8. Evaluación clínica actual con resultados de biopsia, IHQ, *HER2*, FISH, TC (fecha reciente, previo a inicio trastuzumab).
9. Consentimiento informado.
10. Estudio etapificación: con Radiografía de Tórax o TAC, Eco abdominal o TAC abdominal, Cintigrama óseo.

### **Criterios de Exclusión**

1. Cáncer de mama metastásico, Estadío IV.
2. Ecocardiograma o MUGA con FEVI menor a 50%.
3. Retiro del Consentimiento informado.
4. Patología cardiovascular no controlada.

---

<sup>3</sup>Dako Herceptest. A manual for interpretation. 2002. [Documento en línea]. Disponible en: <http://www.pri.dako.com/herceptestmanual.pdf>

<sup>4</sup>Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial: C. Vicente\*, N. Serrano, M.J. Agustín, V. Alonso, P. Palomo y R. Huarte. *Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*, 15 de abril de 2009.



5. Embarazo
6. Período de lactancia.
7. Proceso infeccioso activo.
8. Patología siquiátrica no controlada o que carezca de redes de apoyo que asegure la adherencia al tratamiento. Esta circunstancia debe estar respaldada por médico tratante.

### **Esquemas de Tratamientos Propuestos**

#### **1. Quimioterapia adyuvante**

- a) Quimioterapia 4AC+4T, seguida por trastuzumab cada 21 días hasta completar 18 ciclos o administraciones cada 4 ciclos o administraciones de trastuzumab, se debe evaluar con ecocardiograma los posibles efectos adversos del medicamento y con ello solicitar continuidad.
- b) Quimioterapia 4AC, seguida por 4 taxanos cada 21 días o semanal por 12 semanas concomitante con trastuzumab (4AC-T+Tz) cada 21 días hasta completar 18 ciclos o administraciones previa evaluación cada 4 meses ó 5 ciclos o administraciones.

#### **2. Quimioterapia neoadyuvante**

- a) 4AC-4T c/21 días o semanal por 12 semanas, con 4 ciclos o administraciones trastuzumab (Tz), se realiza evaluación, luego cirugía y radioterapia, continuar con trastuzumab cada 21 días hasta completar un total de 18 ciclos o administraciones, con evaluación cada 4 meses ó 5 ciclos o administraciones, para poder continuar con los ciclos

- b) En personas con cáncer metastásico la administración de trastuzumab se prolongará más allá de 18 ciclos o administraciones sin límites de ciclos hasta que la paciente presente cardiotoxicidad, progresión de la enfermedad o fallezca.

### 5.3. Controles

1. Control mensual (oncólogo médico y exámenes de laboratorio)
2. Evaluación con imágenes cada 4 meses, que indique NO progresión.
3. Repetir ecocardiograma y exámenes e imágenes pertinentes cada 4 meses durante el Tratamiento. Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo cae en 10% o más del basal o bajo 50% o progresión de enfermedad, se debe suspender el Tratamiento.

### 5.4. Criterios de Suspensión del Tratamiento

1. Progresión durante el Tratamiento, (aparición de lesiones viscerales).
2. Intolerancia a Tratamiento.
3. Problemas cardiovasculares no resueltos.
4. Suspensión voluntaria de consentimiento por el paciente.
5. Incumplimiento en las indicaciones médicas de la quimioterapia o exámenes de control.

Terminado el Tratamientos adyuvante, y luego de 30 días deberá evaluar respuesta. Esta debe repetirse cada 6 meses el 1º y 2º año, luego 1 vez por año. Para facilitar el seguimiento se

sugiere llevar registro de las personas en tratamientos y seguimiento. Cuya información debe ser reportada a nivel central.

### 5.5. Personas con cáncer de mama metastásico, Estadío IV

#### **Criterios de Inclusión**

- Personas portadoras de cáncer de mama metastásico que sobreexpresen el gen *HER2* determinado por inmunohistoquímica en la biopsia de la(s) metástasis (*HER2*, 2+,3+) y validada por el test de FISH (+)\*.
- De acuerdo al protocolo Trastuzumab existente, las personas deben disponer de una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis de los últimos 6 meses. En caso de sospecha de metástasis del Sistema Nervioso Central( SNC), deberá adjuntarse una Tomografía de encéfalo.
- Las personas que estén recibiendo quimioterapia u hormonoterapia y sus metástasis estén controladas (regresión o al menos estabilización tumoral) continuarán con su terapia actual. En caso de progresión, se considerará su inclusión en el protocolo de Trastuzumab.
- Las personas que estén recibiendo Trastuzumab en protocolo de adyuvancia al momento de darse inicio al presente esquema, deberán reevaluarse por su equipo tratante para decidir la continuación de dicha terapia, adjuntando ficha de continuidad adjunta.

\*De tener estos exámenes realizados no es necesario repetirlos. En el caso de que exista la imposibilidad o una gran dificultad para tomar biopsia de las metástasis, se aceptara la biopsia del tumor primario, siempre que sea FISH +.

**Criterios de exclusión**

No podrán recibir el tratamiento con Trastuzumab las personas que presenten las siguientes condiciones:

- Personas que no cumplan requisitos de inclusión.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en edad fértil que rechacen tratamiento anticonceptivo eficaz.
- Que tengan performance status bajo, igual o menor de 50% en la escala de Karnofsky.
- Que tengan una capacidad respiratoria disminuida con disnea de reposo o usuarias de oxígeno a permanencia.
- Antecedentes de Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Con alto riesgo de arritmias incontroladas.
- Personas con antecedentes de insuficiencia coronaria en tratamiento médico.
- Con enfermedad valvular clínicamente significativa.
- Con evidencia de infarto transmural en el electrocardiograma (ECG).
- Con Hipertensión arterial no controlada.
- Con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 50% o menos.

## 5.6. Administración del Trastuzumab (14)

El trastuzumab puede ser usado en concomitancia o secuencial a quimioterapia (QT). Puede ser usado dentro de los 12 meses de la administración del último ciclo de QT adyuvante. Puede administrarse vía endovenosa o vía subcutánea.

Las personas podrán recibir el medicamento, tras una dosis inicial de carga, en forma trisemanal, asociada o no a quimioterapia oncológica con paclitaxel (semanal o trisemanal), docetaxel, capecitabina o vinorelbina u hormonoterapia con inhibidores de aromatasa.

Si se atrasa la administración de la droga vía endovenosa por más de una semana, el Tratamiento debe reiniciarse utilizando la dosis carga, esto no se aplica en el caso del uso subcutáneo 600 mg en dosis fija por un año en el caso de Neoadyuvancia y adyuvancia, y hasta progresión de enfermedad metastásica.

Durante el periodo de administración de trastuzumab, si hay caída de la frecuencia de eyección (FE) más de 10 puntos del basal o FE menor de 50% se procederá según lo siguiente:

Primera disminución de la FE: Detener la administración de trastuzumab por 1 mes.

Tratamientos de Insuficiencia cardiaca y re evaluar.

## 6. SEGUIMIENTO (14)

La medicación se administrará hasta que la enfermedad local, regional o metastásica presenten progresión o hasta que se produzcan efectos colaterales atribuibles a la droga y que no cedan a un manejo terapéutico que permita la reinstalación del trastuzumab.

A los 30 días de finalizado el tratamiento se debe realizar un control a la paciente para evaluar su estado clínico y respuesta a tratamiento.

Durante el primer año se debe realizar control a los 30 días, 6 meses y 12 meses de finalizado tratamiento.

Después del año, el control se realiza una vez al año.

Se sugiere hacer evaluaciones de función ventricular cada 3 ciclos (3, 6, 9 y 12 meses) y luego anualmente.

## 7. METODOLOGÍA

Para la elaboración de esta orientación se consideraron los siguientes documentos:

- Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama, 2010.
- Versión actualizada a 2015 de la Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama.
- Protocolo Tumores Sólidos. Cáncer Adulto 2014-2015.

## 8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

### 8.1. Grupo Elaborador

Sra. Patricia Kraemer	Documentalista Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Dr. César del Castillo	Especialista Oncólogo Médico
Srta. Pamela Burdiles	Matrona Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Enfermera	Sra. Lea Derio. Especialista en Medicina Paliativa Depto. de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores
Médico	Dra. Lorena Baez Jefe Depto. de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores
Dra. Dolores Tohá	Médico Cirujano Jefa del Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

### 8.2. Grupo Revisor

Dr. Dino Sepúlveda Viveros	Médico Cirujano Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
----------------------------	--

### 8.3. Declaración conflictos de interés

Los participantes en la elaboración de este documento declaran no tener conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud Chile. Resultados tratamiento en mujeres con cáncer de mama región metropolitana 2000-2010. Congreso Chileno de Mastología. 2015.
2. Ministerio de Salud Chile. Resultados sobrevida en mujeres con cáncer de mama HER+ tratadas con trastuzumab adyuvante y metatásico 2010-2014. Congreso Chileno de Mastología. 2015.
3. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, Fuchsjaeger M, Memarsadeghi M, Rudas M, et al. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: results of a validation study in 1352 cases. *Radiology*. 2008 Aug;248(2):406-13.
4. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico (GPC). 2015.
5. Trastuzumab [Internet]. [cited 2015 Dec 11]. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-trastuzumab-l01xc03>
6. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment [Internet]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009 [cited 2015 Jul 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11643/>
7. Petrelli F, Barni S. Meta-analysis of concomitant compared to sequential adjuvant trastuzumab in breast cancer: the sooner the better. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2012 Jun;29(2):503-10.
8. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD006243.
9. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2013 Feb;39(1):44-50.



10. Harris CA, Ward RL, Dobbins TA, Drew AK, Pearson S. The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Jun;22(6):1308-17.
11. Zhu Z-L, Zhang J, Chen M-L, Li K. Efficacy and safety of Trastuzumab added to standard treatments for HER2-positive metastatic breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2013;14(12):7111-6.
12. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009 Dec 19;374(9707):2055-63.
13. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi7-23.
14. División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública. Protocolo de tumores sólidos. Cáncer de Adulto 2014. Ministerio de Salud Chile; 2014.