



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
I.S.S.S.T.E.
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE
NOVIEMBRE” SERVICIO DE ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR EL USO
ADYUVANTE DE TRASTUZUMAB EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE
ONCOLOGÍA MÉDICA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A:

DR. DAVID ACOSTA GUTIÉRREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

2016

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. GUADALUPE CERVANTES SÁNCHEZ
Jefe de Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
Profesor Titular del curso Universitario de Oncología Médica
Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica
Asesor de tesis

DR. DAVID ACOSTA GUTIERREZ
Presentador de Tesis

ÍNDICE

ÍNDICE	3
1. DEFINICION DEL PROBLEMA	4
2. ANTECEDENTES.....	4
3. JUSTIFICACION.....	5
4. HIPOTESIS.....	6
5. OBJETIVO GENERAL.....	6
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	6
7. DISEÑO.....	7
7.1 Tamaño de la muestra.....	7
7.2 Definición de las unidades de observación.....	7
7.3 Definición del grupo control.....	7
7.4 Criterios de inclusión.....	7
7.5 Criterios de exclusión.....	7
7.6 Criterios de eliminación.....	7
7.7 Definición de variables y unidades de medida.....	7
7.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	8
7.9 Prueba piloto.....	8
7.10 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.....	8
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	8
9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	9
10. PROGRAMA DE TRABAJO.....	9
11. RECURSOS HUMANOS.....	9
11.1 RECURSOS MATERIALES.....	9
11.2 RECURSOS FINANCIERO.....	9
12. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.....	9
13. DISCUSIÓN.....	15
14. CONCLUSIONES.....	16
15. BIBLIOGRAFIA.....	17

1. DEFINICION DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una de las patologías con mayor mortalidad en el mundo por lo que se han desarrollado múltiples esquemas de quimioterapia, los cuales han mostrado eficacia variable. El fármaco trastuzumab recientemente ha mostrado mejoría en el control de metástasis del cáncer de mama con un incremento significativo en la supervivencia y en el periodo libre de enfermedad. Este fármaco tiene el inconveniente de tener efectos secundarios de cardiotoxicidad que propicia alteraciones hemodinámicas importantes con elevado riesgo de mortalidad a corto plazo, modificando importantemente la eficacia del trastuzumab. En el servicio de Oncología Médica se ha venido aplicando este fármaco en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, no se conoce la incidencia de cardiotoxicidad por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la incidencia de cardiotoxicidad secundaria a Trastuzumab en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología médica del CMN 20 de Noviembre?

2. ANTECEDENTES.

El cáncer de mama representa a nivel mundial la primera causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres en edad reproductiva. A nivel internacional una de cada ocho mujeres tiene o va a desarrollar el cáncer de mama en el lapso de su vida, es decir, que el 12 por ciento de la población femenina actual en el mundo va a presentar esta enfermedad, cada año se reporta un millón de nuevos casos, de los cuales aproximadamente la mitad ocurren en los países desarrollados y es en éstos donde se registran la mayoría de las muertes por esta causa.¹

En México los registros epidemiológicos muestran que el número de casos nuevos reportados va en aumento, así como la tasa de mortalidad por esta causa, en la actualidad ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres mayores de 25 años y es un grave problema de salud pública en nuestro país.¹

En México, el cáncer de mama constituye a partir de 2006, la primera causa de muerte por neoplasia maligna entre las mujeres mayores de 25 años de edad con más de 4000 defunciones registradas y una tasa de mortalidad de 15.8 fallecimientos por cien mil mujeres, lo que representa un incremento de 9.7% en relación con el año 2000.²

Las defunciones en números absolutos, continúan en ascenso. En seis años han aumentado 28.5%, al pasar de 3455 en el año 2000, a 4461 en 2006, lo anterior significa que en promedio fallecieron 12 mexicanas por día, es decir, una cada dos horas. En las mujeres, el cáncer de mama constituye la principal causa de morbilidad hospitalaria (22.0%).³

En 20% de pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobre expresan la proteína HER2, el empleo de trastuzumab (un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la proteína HER2) es una excelente opción terapéutica para el tratamiento de casos metastásicos o localmente avanzados; además, que ha demostrado un beneficio de supervivencia cuando el trastuzumab se asocia como quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama de estadio precoz que sobre expresa la proteína HER2.⁴

El beneficio obtenido con esta terapia tiene como costo un riesgo incrementado de cardiotoxicidad, que difiere en muchos aspectos del descrito para las antraciclinas. Las alteraciones cardíacas relacionadas con el trastuzumab suelen consistir en una disminución

asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y, menos frecuentemente, en insuficiencia cardíaca franca. A diferencia de las antraciclina, la disfunción cardíaca por trastuzumab no parece relacionada con la dosis acumulada, y la reinstauración del tratamiento tras la recuperación suele ser bien tolerada en la mayoría de pacientes.⁵

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la disfunción cardíaca por trastuzumab no han sido aún del todo establecidos. Datos procedentes de estudios in vivo e in vitro apoyan la hipótesis de que la cardiotoxicidad por trastuzumab está directamente relacionada con el bloqueo de la proteína HER2^{5,6}:

1. En modelos animales, la señalización HER2 es importante para el desarrollo embrionario del corazón así como para la protección frente a potenciales cardiotoxinas.
2. Los ratones en los que se suprime el gen de la proteína HER2 desarrollan de forma espontánea cardiopatía dilatada, y sus miocitos muestran una susceptibilidad incrementada a la muerte celular inducida por antraciclina.
3. Aunque el papel del HER2 en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca no es bien entendido, los niveles séricos de HER2 están incrementados en pacientes con insuficiencia cardíaca, y se correlacionan de forma inversa con la función cardíaca.

En estudios de cohorte se ha descrito de 3-7% de eventos cardíacos relacionados con trastuzumab en pacientes que reciben este tratamiento en monoterapia, mientras que la incidencia se incrementa cuando se administra en combinación con otros quimioterápicos, como son antraciclina más ciclofosfamida (27%) y paclitaxel (13%). Estos últimos, administrados sin trastuzumab, muestran un porcentaje de cardiotoxicidad que sólo alcanza el 0.08 al 1%. Por tanto, a la vista de estos datos el papel del trastuzumab en la disfunción cardíaca que desarrollan algunos pacientes es evidente, sin que haya quedado aclarado cuál es su nivel real de participación en dicha cardiotoxicidad; además, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos los pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclina. Por otro lado, un apartado crucial en el estudio de pacientes en tratamiento con trastuzumab es el intento de identificación de aquellos que presentan un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Además de la exposición previa a antraciclina, que parece un factor de riesgo consolidado, se han propuesto multitud de predictores de disfunción cardíaca, como son la radioterapia previa, la diabetes, las valvulopatías, la cardiopatía isquémica y la edad. Sin embargo, hay que considerar con precaución las conclusiones de estos estudios, ya que son contradictorias entre sí y están basadas en análisis de un escaso número de pacientes.

5-8

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una patología de suma importancia a nivel mundial ya que es considerada la primera causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres mayores de 25 años y el tipo de cáncer más común entre las mismas, en este protocolo se pretende estudiar la incidencia de cardiotoxicidad inducida por el trastuzumab, el cual es una terapia blanco utilizado en paciente con cáncer de mama HER2 positivo con resultados por demás favorables en cuanto a la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad.

La cardiotoxicidad que viene como efecto secundario de la utilización de este fármaco, hace patente la necesidad de un monitoreo estrecho de las pacientes por lo que consideramos que este estudio identificará el impacto real del efecto secundario cardiotoxic del trastuzumab en la población atendida en el servicio de Oncología del CMN 20 de Noviembre, esperando con la información obtenida determinar la necesidad de establecer una vigilancia más estrecha e identificar en forma oportuna este evento adverso para establecer medidas oportunas dentro del árbol de decisiones terapéuticas.

4. HIPÓTESIS.

Considerando que se trata de un estudio descriptivo estrictamente no requiere hipótesis, sin embargo, debido a que existe información que oscila entre 3 y 7% en la literatura médica sobre la incidencia de cardiotoxicidad secundaria a la administración de trastuzumab posiblemente la observada en nuestra institución sea similar, basado en esto, planteamos la siguiente hipótesis:

- La incidencia de cardiotoxicidad secundaria a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre es similar a la informada en la literatura médica.

5. OBJETIVO GENERAL.

Conocer la incidencia de cardiotoxicidad en las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento adyuvante con trastuzumab en el servicio de oncología del centro médico nacional 20 de noviembre.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento adyuvante con trastuzumab conocer:

1. La cantidad de pacientes que se presenta la cardiotoxicidad durante tratamiento.
2. El grado de cardiotoxicidad.

Objetivos secundarios

3. La correlación de las características epidemiológicas de las pacientes con la presencia de cardiotoxicidad.
4. Conocer el riesgo de presentar cardiotoxicidad al recibir trastazumab.

7. DISEÑO.

7.1 Tamaño de la muestra.

Ya que este es un estudio descriptivo sin un grupo de comparación, no se realizará ningún cálculo del tamaño de la muestra.

7.2 Definición de las unidades de observación.

Pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento adyuvante con Trastuzumab en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre.

7.3 Definición del grupo control.

Dado que es un estudio descriptivo no se requiere de grupo control.

7.4 Criterios de inclusión.

Pacientes atendidas en el servicio de oncología médica de centro Médico nacional 20 de noviembre con diagnóstico de cáncer de mama bajo tratamiento con trastuzumab adyuvante.

7.5 Criterios de exclusión.

- Pacientes que presenten patologías como lupus eritematoso sistémico, cardiopatía congénita o adquirida que no guarde relación con el tratamiento, exploración cardiológica anormal antes del inicio del tratamiento.
- Pacientes con adicción a tabaco o estupefacientes.

7.6 Criterios de eliminación

Pacientes con expedientes que se encuentren incompletos.

7.7 Definición de variables y unidades de medida.

Independientes:

- Trastuzumab: un anticuerpo monoclonal humanizado semejante a los anticuerpos que produce el organismo de forma natural, el cual se une selectivamente al receptor de tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), inhibiendo la proliferación celular.(Nominal)
- Cáncer de mama: Es el crecimiento desenfrenado de células malignas en el tejido mamario. (Nominal)

Dependientes:

- Cardiotoxicidad: Efecto adverso sobre el corazón secundario a la administración de Trastuzumab que se puede manifestar por una o cualquiera de las siguientes características:
- Carditis: inflamación generalizada del corazón. (Presente/ausente)
- Disfunción de la apertura o cierre de las válvulas del corazón caracterizada por regurgitación o estenosis \geq al grado moderado (Presente/ausente).
- Anormalidades en la fuerza de contracción del músculo cardíaco valorada por estudio ecocardiográfico en modalidad 2D y Tisular:

- Onda de velocidad del anillo mitral (Normal > 10 cm/seg).
- Tiempo de Relajación Isovolumétrica del Ventrículo Izquierdo “TRIVI” (Normal < de 90 o > de 110 seg).
- Velocidad de contracción tisular regional < del 10%
- Fracción de Expulsión < del 50%
- Riesgo de cardiotoxicidad: Probabilidad de que un paciente que recibe Trastazumab desarrolle falla cardíaca de cualquier grado, disfunción de válvulas cardíacas, isquemia del miocardio o carditis.(Nominal presente/ausente y estratificada de acuerdo al grado de falla cardíaca)

7.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Del expediente clínico registraremos las siguientes variables: Edad, características epidemiológicas de las pacientes, estadio clínico del cáncer de mama, esquema de quimioterapia, onda de velocidad de flujo del anillo mitral, TRIVI, Velocidad de contracción tisular regional, fracción de expulsión, presencia de carditis y de disfunción de las válvulas del corazón.

7.9 Prueba piloto.

No procede.

7.10 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.

Utilizaremos el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión (Media, mediana, desviación estándar y rangos) de acuerdo al comportamiento de la información. La incidencia de cardiotoxicidad con el cociente entre el número de casos con cardiotoxicidad entre el total de casos tratados por el periodo de tiempo en que fueron atendidos y para compararla con la informada en la literatura médica con Chi². Para los objetivos secundarios utilizaremos correlación de Pearson o Rho de Spearman para variables cuantitativas y nominales respectivamente; El riesgo de desarrollar cardiotoxicidad con la aplicación de Trastazumab (RR) con tablas de contingencia con un grado de libertad. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$ e IC95.

8 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y de la Institución en materia de investigación clínica. Considerando que se trata de un estudio retrolectivo en el cual únicamente se revisaran los expedientes clínicos de pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia con Trastazumab de acuerdo al criterio del médico tratante y de los lineamientos del servicio de Oncología médica, este estudio no requiere de consentimiento informado.

9 CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

- No aplica en este protocolo.

10 PROGRAMA DE TRABAJO.

Registro de protocolo: Junio-julio 2013

Desarrollo del estudio: Agosto 2013

Reporte de tesis: Septiembre 2013

11 RECURSOS HUMANOS.

Dr. Fernando Aldaco Sarvide: Asesoría y análisis de información.

Dr. David Acosta Gutiérrez: Involucrado en todos los procesos del estudio.

11.1 RECURSOS MATERIALES.

Expediente clínico y electrónico.

11.2 RECURSOS FINANCIEROS.

El estudio no requiere recursos financieros adicionales a la atención del derechohabiente.

12 RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.

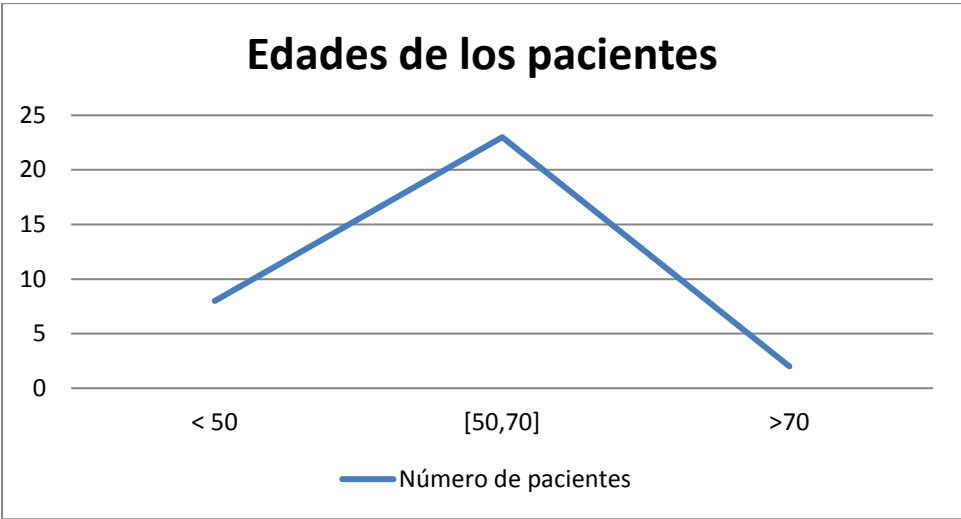
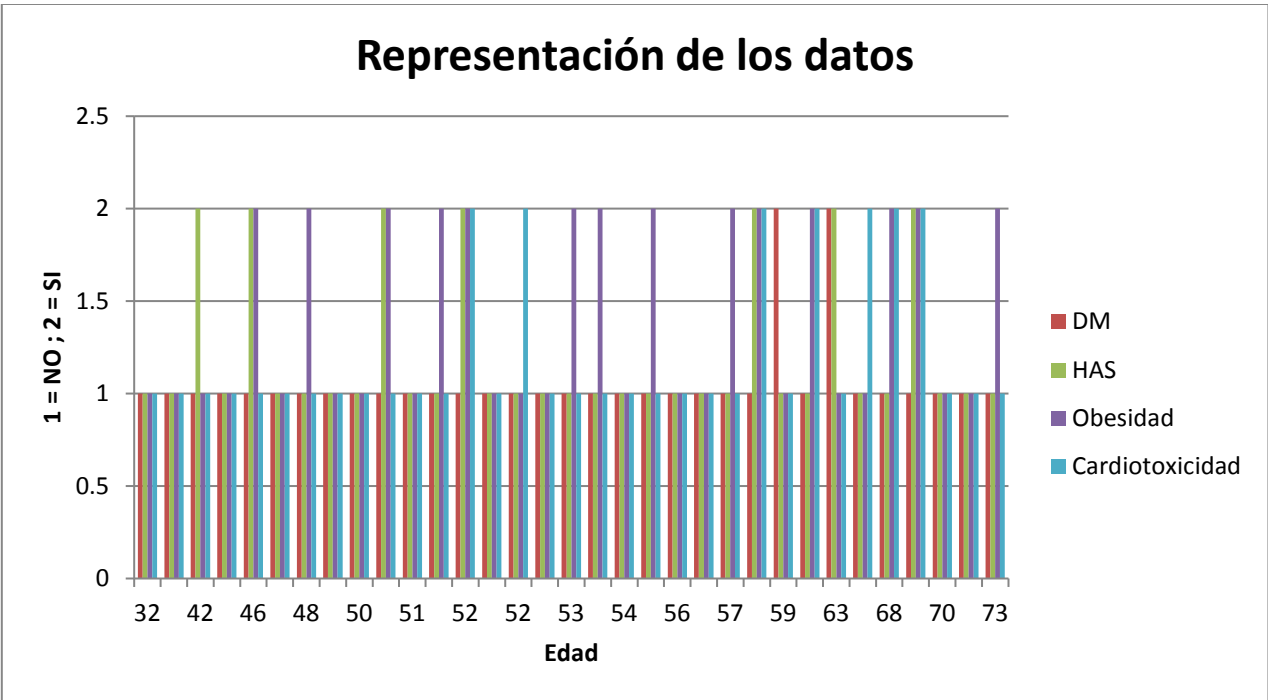
Se llevó a cabo la revisión de 84 expedientes comprendidos en el periodo de enero 2008 a enero del 2013 de los cuales 32 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión, se encontró una media de edad de 52 años. De acuerdo a las variables que se muestran en la tabla uno podemos desarrollar lo siguiente, 6 (18%) de las pacientes presentaron disminución de la FEVI sin repercusión clínica, que provoco la suspensión temporal del trastuzumab. 30 % de las pacientes presentaron algún grado de obesidad, alrededor del 15% de las pacientes tenia hipertensión arterial, el 6 % de las pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

En ninguna de las pacientes se encontró presencia de carditis ni anormalidades, la velocidad de contracción tisular en la totalidad de las pacientes fue normal, y no se encontró regurgitación o estenosis mayor al grado moderado. La incidencia de cardiotoxicidad secundaria al uso de trastuzumab fue del 18 % y de estos todos fueron entre grado I-II.

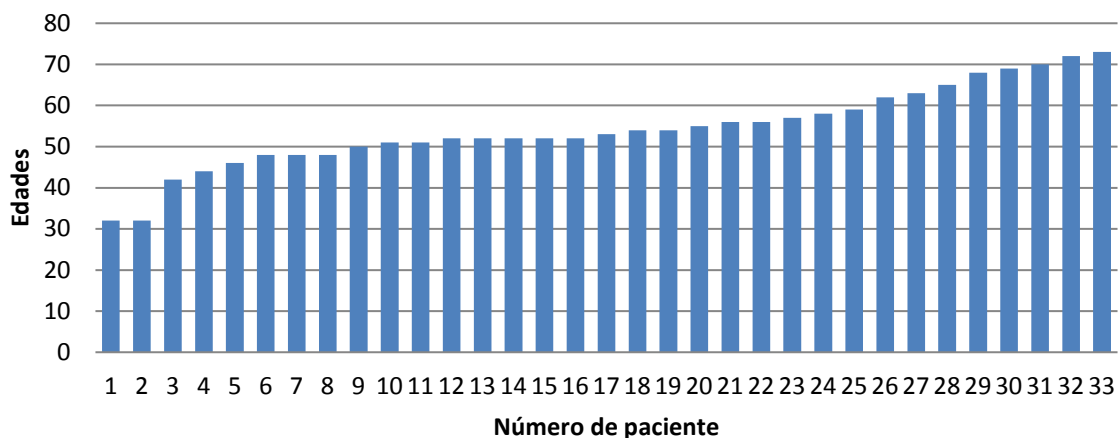
Cuadros y Gráficas

Representación de los datos

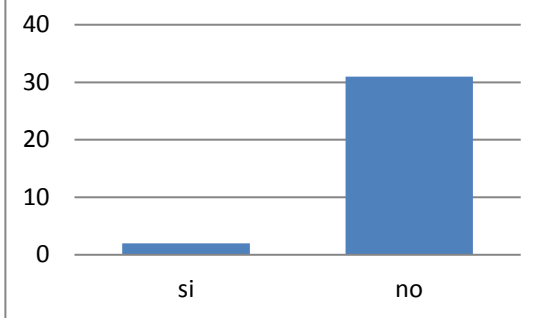
paciente	edad	DM	HAS	Obesidad	Cardiotoxicidad
1	32	n	n	n	n
2	32	n	n	n	n
3	42	n	s	n	n
4	44	n	n	n	n
5	46	n	s	s	n
6	48	n	n	n	n
7	48	n	n	s	n
8	48	n	n	n	n
9	50	n	n	n	n
10	51	n	s	s	n
11	51	n	n	n	n
12	52	n	n	s	n
13	52	n	s	s	s
14	52	n	n	n	n
15	52	n	n	n	s
16	52	n	n	n	n
17	53	n	n	s	n
18	54	n	n	s	n
19	54	n	n	n	n
20	55	n	n	s	n
21	56	n	n	n	n
22	56	n	n	n	n
23	57	n	n	s	n
24	58	n	s	s	s
25	59	s	n	n	n
26	62	n	n	s	s
27	63	s	s	n	n
28	65	n	n	n	s
29	68	n	n	s	s
30	69	n	s	s	s
31	70	n	n	n	n
32	72	n	n	n	n
33	73	n	n	s	n



Distribución de las edades de las pacientes

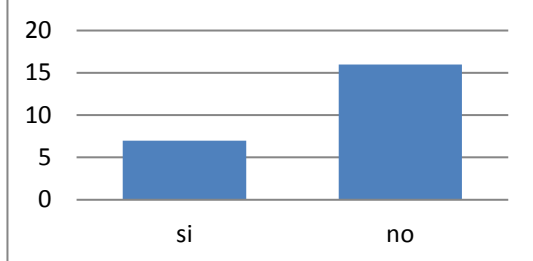


Pacientes con DM

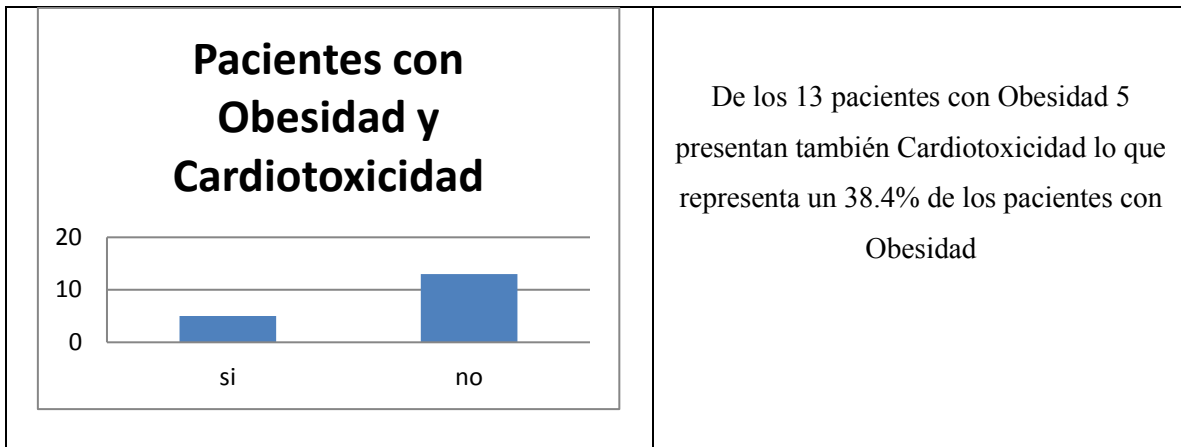
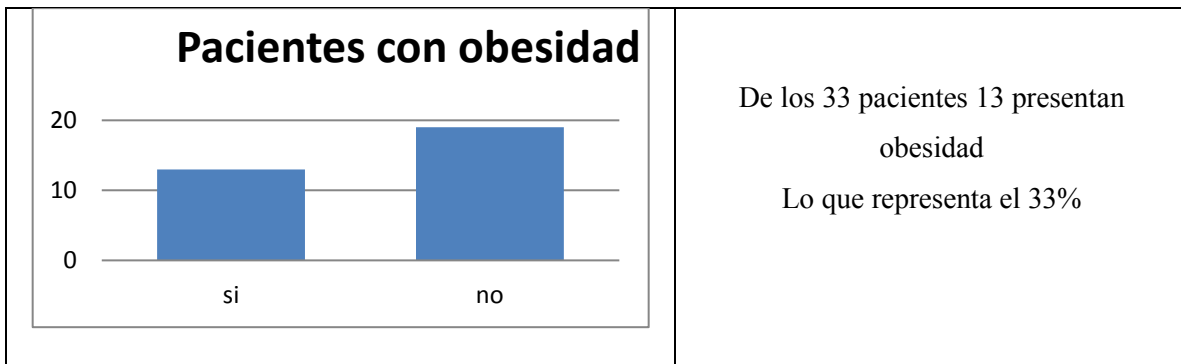
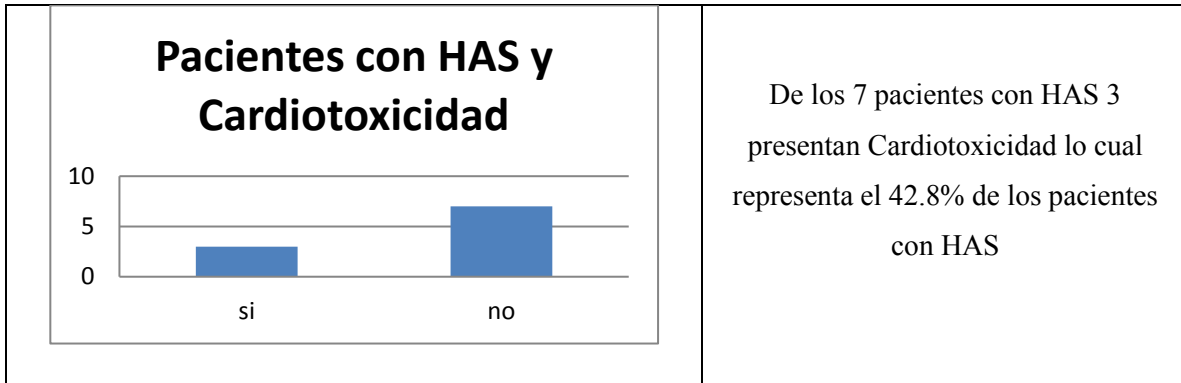


En la muestra de los 33 pacientes 2 presentan Diabetes Mellitus, los cuales representan el 6% de los pacientes.

Pacientes con HAS



En la muestra de los 33 pacientes 7 presentan Hipertensión Arterial Sistemica, los cuales representan el 21% de los pacientes.



Pruebas de Hipótesis

1. Estableciendo la hipótesis de trabajo

La incidencia de cardiotoxicidad secundaria a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre es similar a la informada en la literatura médica.

2. Enunciando la hipótesis estadística a partir de la hipótesis de trabajo

Hipótesis estadística: La media de la incidencia de cardiotoxicidad secundaria de trastuzumab es similar a la media informada en la literatura médica

Hipótesis opuesta: La media de la incidencia de cardiotoxicidad secundaria de trastuzumab es diferente a la media informada en la literatura médica

3. Estableciendo Ho y Ha

Ho : $\mu_x < 0 = 7$

Ha $\mu_x > 7$

1. Estableciendo el nivel de significación

Vamos a trabajar con una precisión del 95% por lo que $\alpha = 0.05$

2. Calculando el estadístico de prueba

Z tiene una distribución normal estándar. De modo que basados en el nivel de significación $\alpha = 0.05$ podemos obtener $Z_{1-\alpha} = Z_{0.95}$ por medio de una tabla de distribución normal estándar tenemos que:

$$Z_{0.95} = 1.645$$

6. Calculando el estadístico ZX para la muestra dada

En donde

$$Z_x = \frac{X - \bar{X}}{S_x}$$

$$Z_x = (1.21 - 7) / 0.40$$

$$Z_x = - 14.475$$

7. Comparar el estadístico obtenido con el estadístico de prueba

$$Z_x = - 14.475 <= 1.645$$

Como Zx es menor o igual a Z se acepta la hipótesis nula y por lo tanto:

La incidencia de cardiotoxicidad secundaria a trastuzumab en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre es similar a la informada en la literatura médica.

13 DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte pudimos observar que los pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab la presencia de cardiotoxicidad fue similar a lo reportado en la literatura médica. Los cambios en los ecocardiogramas de control solo reportaron disminución de la Fracción de Expulsión del Ventriculo Izquierdo (FEVI) sin ningún otro parámetro afectado. Todos ellos fueron asintomáticos, y suspendieron de forma temporal la administración de trastuzumab en un 40% (3 pacientes) y solo un paciente se suspendió el trastuzumab de forma definitiva debido a que no hubo recuperación de la FEVI. Todos los pacientes que presentaron reducción de la FEVI se encontraban entre los 50 a 70 años, y 38% de los pacientes tenían obesidad. El perfil de seguridad cardiaco del trastuzumab en pacientes con cáncer de mama Her positivo concuerda con nuestra base de datos a lo reportado en múltiples estudios clínicos.

14 CONCLUSIONES:

Desconocemos el impacto del trastuzumab a largo plazo ya que ninguna de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad se les realizó vigilancia cardiológica al finalizar el tratamiento con este anticuerpo.

Dentro de las debilidades de este protocolo es que se trata de una cohorte, y se requiere de un estudio prospectivo en el cual se asegura dar un seguimiento estricto, lo que permitiría tener una mejor perspectiva acerca de la cardiotoxicidad a largo plazo.

De los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de cardiotoxicidad y que encontramos una relación en los pacientes que la desarrollaron fue la obesidad y aparentemente la hipertensión arterial sistémica.

De los pacientes que se excluyeron del análisis en todos ellos no se llevó a cabo una monitorización cardiológica adecuada, por lo que también desconocemos el impacto del trastuzumab en estos pacientes. De acuerdo a lo anterior es necesario maximizar esfuerzos para que se lleve a cabo una adecuada vigilancia en estos pacientes y haciendo énfasis en pacientes mayores de 50 años y tomar en cuenta factores de riesgo asociados a cardiopatías.

15 Bibliografía:

- 1.- Knaul FM, Et al, Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante, Salud Publica México, 2009; 51 supl: 2:S335- S344.
- 2.-Mohar A. Et al, Recursos disponible para el cáncer de mama en México, Salud Publica México 2009; 51 2:S263-S269.
- 3.- Knaul FM, Et al, Cáncer de Mama un reto para la sociedad y los sistemas de salud, Salud Publica México, 51 2 junio del 2013, ISSN 03636363.
- 4.- Dennis J. Et al, USE OF CHEMOTERAPY PLUS MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST HER2 FOR METASTATIC BREAST CANCER OVEREXPRESSES HER 2, The New England Journal of Medicine, vol 344, no 11, marzo15, 2002.
- 5.- Deborah L. Keefe, Trastuzumab- Associated Cardiotoxicity, CANCER, Octubre 1, 2002, vol 5, No. 7.
- 6.- Urbano Moran José Ángel, Cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres con cáncer de mama, Cardiocore, Elsevier, 2011, 46(3)e 33-e35.
- 7.- Halyard MicheleY, et al, Radioterapia y Trastuzumab adyuvante en el cáncer de mama operable: datos de tolerabilidad y acontecimientos adversos del ensayo en fase III N9831 del NCCTG, JCO, Vol. 11 No. 4, octubre 2009.
- 8.- Vogel Charles L. Et Al, Efficacy and Safety of trastuzumab as a single agent in First Line Treatment of HER2- overexpressing, Metastaic Breast Cancer.