



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO I.S.S.S.T.E
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

**CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR TRASTUZUMAB EN PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO: EXPERIENCIA EN EL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A :

DR. DAVID OMAR RODRÍGUEZ GÓMEZ

TUTOR DE TESIS:
DRA. AURA ARGENTINA ERAZO SOLIS

ASESOR DE TESIS:
DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS



ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018.



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.

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E.

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
Profesor titular del curso de Posgrado de Oncología Médica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E.

DRA. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
I.S.S.S.T.E.

Dedicatoria:

A mis padres por su amor y apoyo incondicional siempre, a mis maestros del servicio de Oncología Médica por sus enseñanzas y su paciencia, a todos los pacientes que atendemos dentro del servicio, ya que sin ellos no hubiera sido posible haber realizado este trabajo.

ÍNDICE	4
1- RESUMEN	5
2- INTRODUCCIÓN	8
3- MARCO TEÓRICO	8
4- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
5- JUSTIFICACIÓN	15
6- HIPÓTESIS	16
7- OBJETIVOS	16
7.1- Objetivo Primario.....	16
7.2- Objetivos Secundarios.....	16
7.3- Objetivos Específicos.....	16
8- METODOLOGÍA	17
8.1- Diseño del estudio.....	17
8.2- Población del estudio.....	17
8.3- Definición de caso.....	17
8.4- Definición de grupo control.....	17
8.5- Criterios de inclusión.....	17
8.6- Criterios de exclusión.....	18
8.7- Criterios de Eliminación.....	18
8.8- Cálculo de tamaño de la muestra.....	18
8.9- Descripción Operacional de Variables.....	18
8.10- Procedimientos.....	21
8.11- Análisis Estadístico	21
9- CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
10- CONFLICTO DE INTERESES.....	23
11- RESULTADOS	23
12- DISCUSIÓN.....	26
13- CONCLUSIÓN	27
14- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1.- Resumen.

En este estudio retrospectivo realizado en pacientes mexicanas con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron trastuzumab en contexto adyuvante, neo-adyuvante o metastásico, se determina la incidencia y los factores de riesgo asociados a la presentación de cardiotoxicidad a través de la determinación de la FEVI por ecocardiograma transtorácico.

Planteamiento del problema

El cáncer de mama representa un problema de salud relevante debido a su alta prevalencia y mortalidad no solo en México, si también de manera global. Como se mencionó de manera previa, el subtipo HER2 positivo se asocia a un mal pronóstico por un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia, observándose en aproximadamente 20% de las pacientes. Actualmente desconocemos incidencia de cardiotoxicidad en población derechohabiente del CMN 20 de noviembre en contexto adyuvante, neoadyuvante o metastásico, así como su asociación a los factores de riesgo descritos en la literatura actual.

Justificación.

Es importante conocer la proporción de pacientes que presentan cardiotoxicidad por trastuzumab en contextos neoadyuvante, adyuvante y metastásico y los factores de riesgo asociados para su presentación, para de esta manera poder incidir en estos factores y realizar medidas preventivas para evitar dicho efecto adverso.

Objetivos.

Conocer la incidencia de cardiotoxicidad y factores de riesgo asociados en pacientes mujeres con cáncer de mama HER 2 positivo tratadas con trastuzumab en el servicio de oncología médica del CMN 20 de Noviembre, conocer la incidencia anual en los últimos 9 años de cardiotoxicidad relacionada al tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

Metodología

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo, retrolectivo longitudinal y analítico, cuya población a analizar es pacientes mujeres con cáncer de mama HER2 positivo que iniciaron tratamiento a base de trastuzumab en el periodo de tiempo del 01/01/2008 al 31/12/2017 en el Servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre.

Resultados.

Se analizaron un total de 155 expedientes de pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento con trastuzumab neoadyuvante, adyuvante o en enfermedad metastásica, descartándose un total de 25 expedientes al aplicar los criterios de inclusión, obteniendo una población total de 130 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 55 años. De los pacientes analizados, se encontró que 16 pacientes (12.3 %) eran diabéticos y 27 pacientes (20.8%) eran hipertensos. Dentro de la población estudiada, la mayor parte de esta presentaba IMC <25 (44.6 %), tenían antecedente de uso previo de antraciclinas (73.8%), se trataba de enfermedad localmente avanzada (50%) y por lo tanto, la administración de trastuzumab fue en la mayoría de la población en un contexto adyuvante (60.8%). La mediana de FEVI fue de 65 % en un rango de 50% y 79%. Se observó la presencia de cardiotoxicidad en 42 pacientes (32.3%), cumpliendo las manifestaciones clínicas de falla cardíaca o bien disminución de 10 % en relación a FEVI basal. Dentro de los pacientes que presentaron cardiotoxicidad, la mayor parte de estos tenían un IMC <25 (50%), con mediana de dosis acumulada de antraciclinas de 640 mg (relativamente mayor a dosis acumulada de 540 mg en grupo que no presento cardiotoxicidad, más sin significancia estadística). De los 42 pacientes antes referidos, se suspendió tratamiento definitivamente en 6 pacientes, uno de ellos por falla cardíaca establecida y en los 5 restantes por progresión de enfermedad.

Conclusiones.

Dentro de la población estudiada en pacientes con cáncer de mama HER2+ tratadas con trastuzumab dentro del CMN 20 de Noviembre, independientemente del contexto de la administración del fármaco, se observó la presentación de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab en el 32% de la población estudiada; de los factores de riesgo conocidos, este reporte contrasta con la literatura en general, ya que ni la hipertensión, la diabetes, el sobrepeso, la obesidad, la edad o la dosis acumulada de antraciclinas presentaron una relación significativa en estos pacientes, siendo la FEVI inicial y el número de ciclos las variables más importantes en relación a presentación de cardiotoxicidad dentro de la población estudiada.

Se requiere de un estudio prospectivo y poblacional para conocer con certeza si lo reportado en esta serie puede extrapolarse a la población general.

2.- Introducción.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres a nivel mundial y en México. La incidencia en México es de 20,444 casos al año con 5680 muertes siendo la primera causa de muerte relacionada a cáncer¹. En general, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea de la cual se han reportado varios subtipos biológicos, los cuales tienen comportamientos clínicos y terapéuticos diferentes³. La aproximación de dichos subtipos moleculares mediante IHQ determina principalmente grupo Luminal A (RE +, RP > 20%, Ki67 < 20%, HER2 -), Luminal B (RE +, RP < 20%, Ki67 < 20%, HER2 + o -), Her-2 (HER2 +, RE y RP -) o triple negativo (RE - , RP - y HER2 -)¹. El concepto del enfoque terapéutico a nivel molecular ha sido objeto de una extensa investigación que ha llevado al desarrollo de terapias específicas por subgrupos de tipos de cáncer de mama⁶.

Hoy en día el estándar el tratamiento con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2, en el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de este receptor. Debido a la importancia del papel de trastuzumab en la terapéutica actual del tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo y a la relevancia clínica de dicha toxicidad, que puede condicionar la continuación del tratamiento y, por tanto, afectar la evolución y el pronóstico de las pacientes; por lo que planteamos el siguiente estudio retrospectivo para conocer tanto la incidencia de presentación de cardiotoxicidad, así como los factores de riesgo asociados.

3.- Marco Teórico

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres a nivel mundial y en México, siendo en dicho país la primera causa de muerte relacionada a cáncer¹. Históricamente, las mujeres caucásicas mantienen la tasa más alta de incidencia de presentación de esta patología en mayores de 40 años, particularmente en el grupo de 50 a 59 años¹⁰.

Existe un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las posibles causas de esta diversidad en el patrón de ocurrencia del cáncer de mama. Entre estas destacan los factores reproductivos (edad de la menarquia, de la menopausia y del primer parto), la obesidad posmenopáusica, la ingesta de alcohol o tabaquismo. Asimismo, la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 representa un factor importante para el riesgo de desarrollar esta enfermedad¹.

En todos los pacientes con cáncer de mama se debe de asignar una etapa clínica de la enfermedad. El uso rutinario de la estadificación permite una identificación eficiente de opciones de tratamiento local o tratamiento sistémico, mediante la implementación del sistema de estadiaje TNM por parte de la AJCC¹. Este sistema evalúa el tamaño o extensión del tumor, involucro o afección a ganglios regionales y presencia o ausencia de metástasis a distancia, catalogando al paciente en grupos de riesgo o etapas, a grosso modo esto permite establecer tres grupos; enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica.

En general, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea de la cual se han reportado varios subtipos biológicos, los cuales tienen comportamientos clínicos y terapéuticos diferentes³. El trabajo de medicina traslacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama definidos inicialmente mediante genómicas²⁸ ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la inmunohistoquímica (IHQ), empleando marcadores rutinarios como el receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP) y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2)²⁹. La aproximación de dichos subtipos moleculares mediante IHQ determina principalmente grupo Luminal A, Luminal B, Her-2 o triple negativo¹.

El oncogén Her-2/neu se conoce también como c-erbB-2 y codifica a una glicoproteína de 185 kilodaltones, que es un receptor transmembrana de la superficie celular con actividad intrínseca de la tirosina cinasa³⁰. La proteína Her-2/neu es extensivamente homóloga y se relaciona con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. De manera similar al receptor del factor de crecimiento epidérmico, la proteína Her-2/neu participa en la proliferación y crecimiento del tejido celular normal⁶. La amplificación/sobreexpresión del gen HER2 ocurre en el 25-30% de las pacientes con cáncer de mama invasor asociándose a un curso más agresivo¹⁰. La sobreexpresión de HER-2 por IHQ se cataloga por la tinción de membrana (intensa o débil) uniforme o incompleta en >10% de células neoplásicas. Se determina como positivo (3+), indeterminado (2+) o negativo (0-1). Se debe buscar la amplificación de HER-2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por IHQ. En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER-2; la hibridación in situ fluorescente (FISH) se considera el estándar de oro¹.

La sobreexpresión de HER2 en los carcinomas invasores de mama reportada en México es del 20%^{5,6}, lo cual se asocia a un mal pronóstico por un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia^{7,8}. Al igual que sucede con la terapia hormonal, el reconocimiento del papel que tiene la amplificación-sobreexpresión de Her-2/neu en el cáncer de mama ha originado una terapia específica dirigida contra el receptor Her-2/neu⁶.

La terapia que ha demostrado mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama invasor con sobreexpresión/amplificación de HER2 es el trastuzumab⁷. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido selectivamente contra el dominio IV de la porción extracelular de HER2, con alta afinidad y especificidad por éste, siendo su principal función el inhibir el crecimiento de las células tumorales que sobre-expresan HER2, al unirse al receptor,

inhibiendo las vías de señalización PI3K y RAS-MAPK, con arresto de ciclo celular en fase G1, así como activación de citotoxicidad mediada por anticuerpos ³¹.

El trastuzumab ha demostrado disminuir el riesgo de muerte en pacientes con cáncer de mama, reconociendo que una de las principales debilidades de esta terapia es la cardiotoxicidad ⁹. La cardiotoxicidad se define como la presencia de complicaciones cardiovasculares, las cuales pueden ser disfunción ventricular izquierda determinado por la disminución de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca, presencia de isquemia miocárdica o arritmias cardíacas como prolongación de QT. Esta se puede clasificar de acuerdo a la alteración histopatológica causante y la evolución clínica de pacientes sometidos a estos fármacos. En este sentido clasifica en cardiotoxicidad tipo 1 los efectos tóxicos causados por el grupo de antraciclinas y agentes alquilantes, caracterizándose por caída de la FEVI en forma irreversible y dosis dependiente. La cardiotoxicidad tipo 2 tiene como representante a los efectos tóxicos generados por el trastuzumab, sunitinib o lapatinib, caracterizada por una disfunción sistólica reversible, sin clara asociación con dosis, resultando en un mejor pronóstico ante suspensión del fármaco ^{12,13}. La administración de trastuzumab puede ser intravenosa con dosis de carga inicial de 8 mg/kg y dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada tres semanas o bien mediante la administración subcutánea de 600 mg, sin necesidad de dosis de carga, cada 3 semanas ³⁴.

El trastuzumab fue aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, y en el 2006 fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad precoz ¹⁴. El estudio clásico de aprobación de Slamon y colaboradores demostró un claro beneficio en la tasa de respuestas, en el tiempo a la progresión y supervivencia global con el uso de trastuzumab en 469 pacientes con cáncer de mama metastásico ^{7,16,17}. Las primeras evidencias de cardiotoxicidad de este tratamiento blanco se observaron en un estudio fase II con 222 pacientes y cáncer de mama

metastásico en tratamiento con trastuzumab monodroga con el que 5% presentaron reducción de 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y en más de la mitad de los casos se presentaron de forma sintomática^{7,15}.

La incidencia descrita para cardiotoxicidad varía acorde a la presentación de factores de riesgo en relación con el paciente. En reportes iniciales, particularmente el estudio antes descrito de Slamon y colaboradores, la incidencia de cardiotoxicidad fue tan alta como un 27% al administrarse de manera concomitante con doxorubicina (particularmente con dosis acumulada de más de 300 mg/m²)^{6,16}. En el contexto de adyuvancia, el estudio HERA con trastuzumab para completar uno o dos años de tratamiento anti HER2, reportó disminución de la FEVI de 7.2% en el grupo de pacientes tratados con el medicamento por 2 años contra sólo 4.1% en el grupo de tratamiento por un año¹⁸. En el contexto neo-adyuvante, se ha determinado en estudios que evalúan la administración de trastuzumab neo-adyuvante³⁴⁻³⁵ que la presentación de este efecto adverso se presenta en una proporción menor, con cifras de 0% a 1.7%.³²

El mecanismo de cardiotoxicidad mediada por trastuzumab, si bien no está completamente entendido, sería diferente al de las antraciclinas. Con la premisa de que el efecto principal antineoplásico de este fármaco se debe a la unión del dominio extracelular del HER2, inhibiendo la traducción de señal para el crecimiento celular, se señala como principal causante de cardiotoxicidad el bloqueo de los receptores HER2 en la superficie de las células miocárdicas y la consecuente inhibición de la señalización cardíaca de este receptor, causando fundamentalmente depleción de ATP y disfunción contráctil^{24-25, 32}. En ausencia de la función de HER2, los cardiomiocitos no son capaces de activar vías de reparación celular, condicionando una acumulación de especies reactivas de oxígeno, causando de manera subsecuente disfunción cardíaca³².

Este hecho genera un mecanismo cardiodepresor agudo, dosis no dependiente y reversible, en contraste con el efecto generado por antraciclinas. Este efecto potencialmente reversible está claramente demostrado, considerando que la mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca inducida por este fármaco presentan caída sintomática o asintomática de la FEVI, que revierte en semanas sin ocasionar cardiotoxicidad a largo plazo si se suspende la quimioterapia e inicia tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca. Solo un pequeño porcentaje evoluciona a la insuficiencia cardíaca progresiva e irreversible^{12, 24-25}. La única información que permite prevenir insuficiencia cardíaca es la evaluación de la FEVI durante el tratamiento. El ecocardiograma es el método más utilizado para determinar la FEVI, sin embargo, una limitante es la variabilidad de resultados entre operadores. Se considera que un ecocardiograma de tercera dimensión sería el estudio ideal, lamentablemente no está disponible en todos los centros⁷.

Las recomendaciones incluyen la realización de una FEVI basal y de forma trimestral para monitorear la función cardíaca. En todo paciente con FEVI basal menor de 55% se contraindica el uso de trastuzumab, y en pacientes en tratamiento, la disminución de la FEVI $\geq 16\%$ en relación a la basal, pero en límites normales o disminución de $\geq 10\%$ de la basal y en límites por debajo de lo normal se recomienda suspenderlo por lo menos 4 semanas y repetir la FEVI cada 4 semanas. Se debe reiniciar el tratamiento si la FEVI se recupera en límites normales o si permanece disminuida en $\leq 15\%$ del valor basal. Se debe discontinuar el uso de trastuzumab de manera permanente si la disminución de la FEVI persiste por más de 8 semanas o si se presentaron más de tres interrupciones del tratamiento por cardiomiopatía²⁶.

Dentro de los factores de riesgo asociados a alta probabilidad de presentación de cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab se incluye pacientes con edad >50 años y previo uso de antraciclinas, particularmente entre pacientes obesas o con sobrepeso. Otros factores de riesgo identificados en análisis multivariados son disfunción cardíaca preexistente (FEVI disminuida),

y pacientes con Hipertensión en tratamiento, mientras que presencia de diabetes, enfermedad valvular o antecedente de afección coronaria no incrementaron de manera considerable el riesgo.

^{19,20}

Por otra parte, se encuentra con información contradictoria en este aspecto, ya que en el estudio BCIRG 006 los factores de riesgo para cardiotoxicidad fueron la obesidad, hipercolesterolemia, radioterapia en el lado izquierdo del tórax, hipertensión y diabetes mellitus ²¹, contando también con información de un estudio de 45 mujeres en quienes se administró trastuzumab con objetivo adyuvante o paliativo, encontrándose un riesgo de cardiotoxicidad en pacientes diabéticas de 33% vs 6% en pacientes no diabéticas ²². En contraste, a lo descrito en estudio BCIRG 006, se ha descartado que tratamiento con radioterapia adyuvante incremente el riesgo de presentación de cardiotoxicidad. ²³

En un estudio realizado en el CMN 20 de Noviembre cuyo objetivo era evaluar la incidencia de cardiotoxicidad secundaria a uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de oncología médica con administración de dicho fármaco en contexto adyuvante, se determinó que de los 32 pacientes evaluados de enero del 2008 a enero del 2013, se presentó algún grado de cardiotoxicidad en un 18% de las pacientes evaluadas. Dicho estudio menciona también que de las pacientes que presentaron cardiotoxicidad, 42.8% eran hipertensas, 38.4 % presentaban algún grado de obesidad ³³. En el presente estudio planteamos extender más lo descrito por Acosta y colaboradores, al incluir pacientes no solo en terreno adyuvante, pero también en neoadyuvancia, recurrente y metastásico. Así mismo, evaluar otros posibles factores de riesgo y hacer un análisis más profundo a lo previamente realizado.

4.- Planteamiento del problema

El cáncer de mama representa un problema de salud relevante debido a su alta prevalencia y mortalidad no solo en México, si también de manera global. Como se mencionó de manera previa, el subtipo HER2 positivo se asocia a un mal pronóstico por un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y una menor supervivencia, observándose en aproximadamente 20% de las pacientes, siendo la base angular de su tratamiento la administración de trastuzumab agregado a quimioterapia o terapia hormonal, siendo su principal efecto adverso la cardiotoxicidad, que puede condicionar la continuación del tratamiento y, por tanto, afectar la evolución y el pronóstico de las pacientes.

Si bien se cuenta con reporte de presentación de cardiotoxicidad por trastuzumab en contexto adyuvante en población derechohabiente del CMN 20 de noviembre, desconocemos su incidencia en contexto neoadyuvante o metastásico, así como su asociación a los factores de riesgo descritos en la literatura actual.

5.- Justificación.

Es importante conocer la proporción de pacientes que presentan cardiotoxicidad por trastuzumab en contextos neoadyuvante, adyuvante y metastásico y los factores de riesgo asociados para su presentación, para de esta manera poder incidir en estos factores y realizar medidas preventivas para evitar dicho efecto adverso. Permitiendo así disminuir la incidencia de la cardiotoxicidad producida por el medicamento, o cual llevaría a menores interrupciones del tratamiento, incrementando su eficacia y mejorando así el tratamiento de este subgrupo de pacientes. Los datos obtenidos del estudio permitirán desarrollar nuevas líneas de investigación relacionadas con este subgrupo de pacientes.

6.- Hipótesis.

La proporción de cardiotoxicidad por trastuzumab será mayor a la reportada de manera previa en pacientes con cáncer de mama tratada con trastuzumab en el CMN 20 de noviembre.

Existen factores de riesgo asociados a la cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama independiente del contexto de la administración del fármaco (neo-adyuvante, adyuvante o metastásico).

7.- Objetivos.

7.1 - Objetivo Primario.

Conocer la incidencia de cardiotoxicidad y factores de riesgo asociados en pacientes mujeres con cáncer de mama HER 2 positivo tratadas con trastuzumab en el servicio de oncología médica del CMN 20 de Noviembre.

7.2 - Objetivo Secundario.

Conocer las características epidemiológicas de la población en estudio.

7.3 - Objetivos Específicos.

1- Conocer la incidencia anual en los últimos 9 años de cardiotoxicidad relacionada al tratamiento con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

2- Conocer los factores de riesgo de riesgo asociados a la presentación de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados con trastuzumab.

3- Determinar si el tipo de administración de trastuzumab (intravenoso o subcutáneo) se asocia más comúnmente a la presentación de cardiotoxicidad aguda.

4- Determinar la relación de presentación de cardiotoxicidad y suspensión de tratamiento, así como su impacto en la evolución y pronóstico del paciente.

8.- Metodología

8.1- Diseño del estudio

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte, retrospectivo, retrolectivo longitudinal y analítico.

8.2 - Población de Estudio.

Pacientes mujeres con cáncer de mama HER2 positivo que iniciaron tratamiento a base de trastuzumab en el periodo de tiempo del 01/01/2008 al 31/12/2017 en el Servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre.

8.3- Definición de Caso.

Pacientes mujeres con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab en contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico que presentaron cardiotoxicidad durante tratamiento con trastuzumab.

8.4- Definición de Grupo Control.

Pacientes mujeres con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con trastuzumab en contexto neoadyuvante, adyuvante o metastásico que no presentaron cardiotoxicidad durante tratamiento con trastuzumab.

8.5- Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 18 años.

Sexo Femenino

Diagnóstico histológico de cáncer de mama.

Confirmación de HER2 positivo por IHQ o FISH.

Haber recibido trastuzumab con criterio neo-adyuvante, adyuvante o paliativo.

8.6- Criterios de exclusión.

Paciente con material insuficiente para determinación de HER 2

Pacientes tratados fuera del servicio de Oncología Medica

Pacientes sin reporte de ecocardiogramas de control

8.7- Criterios de Eliminación.

No tener expediente clínico completo.

8.8- Calculo de tamaño de la muestra

Se trabajará con el total de la población por lo que no requiere de cálculo de tamaño de muestra.

Sin embargo a modo de ejercicio calculamos la siguiente usando el programa Power and Sample Size 2008 versión 08.0.15 © 2010 by Jerry Hintze : Para una proporción comparada con una de referencia un tamaño de muestra de 144 alcanza un 80% de poder estadístico para detectar una diferencia del 10% a dos colas, con un error alfa del 5% suponiendo que la proporción de referencia es del 18% como reportado por Acosta y col.

8.9 - Descripción Operacional de Variables.

Variable independiente: Cardiotoxicidad evaluada por FEVI.

Variable dependiente: Tratamiento con trastuzumab.

Tabla 1. Variables Estudiadas.

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento.	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa continua.	Número de años.
Trastuzumab neoadyuvante	Tratamiento sistémico que se administra como primera línea previo a un tratamiento radical en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.	Trastuzumab a 8mg/kg dosis de carga, posteriormente 6mg/kg intravenoso o dosis 600 mg subcutáneo cada tres semanas (ciclo trisemanal) previo a tratamiento radical.	Cuantitativa continua.	Número de ciclos administrados.
Trastuzumab adyuvante	Tratamiento sistémico que se administra como primera línea posterior a un tratamiento radical en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.	Trastuzumab por un año a 8mg/kg dosis de carga, posteriormente 6mg/kg intravenoso o dosis 600 mg subcutáneo cada tres semanas (ciclo trisemanal).	Cuantitativa continua.	Número de ciclos administrados.
Trastuzumab en enfermedad metastásica	Tratamiento sistémico paliativo que se administra en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con enfermedad metastásica.	Trastuzumab a 8mg/kg dosis de carga, posteriormente 6mg/kg intravenoso o dosis 600 mg subcutáneo cada tres semanas (ciclo trisemanal) hasta toxicidad	Cuantitativa continua.	Número de ciclos administrados.

		inaceptable o progresión		
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos.	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal.	Estadio IA Estadio IB Estadio IIA Estadio IIB Estadio IIIA Estadio IIIB Estadio IIIC Estadio IV
Cardiotoxicidad	Síntomas de insuficiencia cardíaca y/o caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).	En base al descenso de la FEVI medido por ecocardiograma transtorácico de control cada 3 meses	Cuantitativa ordinal.	Disminución de la FEVI $\geq 10\%$ en relación a la basal o disminución de FEVI $< 50\%$.
Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	En base al IMC calculado con la talla en metros y el peso en kilogramos.	Cuantitativa ordinal.	IMC ≥ 30
Sobrepeso	Aumento de peso corporal por encima de un patrón específico.	En base al IMC calculado con la talla en metros y el peso en kilogramos.	Cuantitativa ordinal.	IMC ≥ 25
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	En base al historial médico del expediente clínico.	Cuantitativa ordinal.	Glucosa sérica ≥ 126 mg/dl en ayuno o mayor a 200 mg/dl sin ayuno.
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica en el que los vasos	En base al historial médico	Cuantitativa ordinal.	Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o

	sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta.	del expediente clínico.		diastólica ≥ 90 mmHg.
Uso de antraciclinas	Antibióticos contra el cáncer que interfieren con las enzimas involucradas en la replicación de ADN.	Uso de epirubicina o doxorubicina para el tratamiento del cáncer de mama.	Cuantitativa continua.	Medido en miligramos por metro cuadrado.

8.10- Procedimientos

Se revisaron los expedientes de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que recibieron tratamiento con trastuzumab neo-adyuvante, adyuvante o paliativo del 2008 al 2017, y se obtuvo información de las variables de estudio. De la información que se obtuvo se realizó una base de datos en Excel en donde se incluyó toda la información y características que se utilizaron para realizar el análisis estadístico final.

8.11 Análisis Estadístico.

Se usaron análisis estadísticos descriptivos para describir las variables y características de los pacientes, usando la media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal. Para variables nominales se usaron proporciones y porcentajes.

Se usaron análisis estadísticos analíticos para comparar entre pacientes que desarrollaron toxicidad y aquellos que no desarrollaron toxicidad a trastuzumab, t de Student para diferencia de medias con distribución normal o suma de rangos de Wilcoxon para distribución no normal.

Para variables cualitativas la diferencia de proporciones se determinaron con chi cuadrada. Las variables con diferencia estadística o clínicamente relevantes se incluyeron en un modelo de regresión logista para análisis multivariado y determinación de razones de momios. Se consideró diferencia significativamente estadística cuando el valor de p fue menor o igual a 0.05 y los datos se analizarán mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0.

9.- Consideraciones Éticas.

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18^a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29^a Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41^a Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La confidencialidad de los registros de cada paciente será resguardada al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en archivo excel encriptado y con acceso al mismo solo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente será publicado.

10.- Conflicto de Intereses.

Es un estudio realizado en el CMN 20 de Noviembre por médicos del servicio de Oncología Médica y no hay conflicto de intereses. No tiene patrocinio de alguna institución externa, se realizará este estudio con los recursos de este hospital.

11.- Resultados.

Se analizaron un total de 155 expedientes de pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento con trastuzumab neoadyuvante, adyuvante o en enfermedad metastásica en el periodo comprendido entre enero 2008 y diciembre 2017 en el CMN 20 de Noviembre, descartándose un total de 25 expedientes al aplicar los criterios de inclusión, obteniendo una población total de 130 pacientes, de los cuales la mediana de edad fue de 55 años. De los pacientes analizados, se encontró que 16 pacientes (12.3 %) eran diabéticos y 27 pacientes (20.8%) eran hipertensos. Dentro de la población estudiada, la mayor parte de esta presentaba IMC <25 (44.6 %), tenían antecedente de uso previo de antraciclinas (73.8%), se trataba de enfermedad localmente avanzada (50%) y por lo tanto, la administración de trastuzumab fue en la mayoría de la población en un contexto adyuvante (60.8%).

La mediana de FEVI fue de 65 % en un rango de 50% y 79%. En la tabla 2 se muestran las características principales de la población estudiada.

Tabla 2. Características basales.

Característica	Pacientes (n=130)
Edad en años, mediana (rango)	55 (28-82)
IMC, (%)	
<25	58 (44.6)
25-30	48 (36.9)
>30	24 (18.5)
Etapa clínica, (%)	
Temprana	39 (30)
Localmente Avanzada	65 (50)
Metastásica	26 (20)
Comorbilidades, (%)	
Diabetes	16 (12.3)
Hipertensión	27 (20.8)
Uso previo de antraciclinas, (%)	
No	34 (26.1)
Si	96 (73.8)
Uso de trastuzumab, (%)	
Neoadyuvante	23 (17.7)
Adyuvante	79 (60.8)
Metastásico	28 (21.5)
FEVI basal, mediana (rango)	65 (50-79)

Densidad de incidencia de 20 casos de cardiotoxicidad por 100 mujeres/año.

Se observó la presencia de cardiotoxicidad en 42 pacientes (32.3%), cumpliendo las manifestaciones clínicas de falla cardíaca o bien disminución de 10 % en relación a FEVI basal. Dentro de los pacientes que presentaron cardiotoxicidad, la mayor parte de estos tenían un IMC <25 (50%), con mediana de dosis acumulada de antraciclinas de 640 mg (relativamente mayor a dosis acumulada de 540 mg en grupo que no presento cardiotoxicidad, más sin significancia estadística). De los 42 pacientes antes referidos, se suspendió tratamiento definitivamente en 6 pacientes, uno de ellos por falla cardíaca establecida y en los 5 restantes por progresión de enfermedad; los factores de riesgo evaluados en estos pacientes se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Factores de riesgo para cardiotoxicidad.

Variable	Pacientes que presentaron cardiotoxicidad (n=42)	Pacientes que no presentaron cardiotoxicidad (n=88)	P
Edad	58 (30-82)	54 (28-82)	0.496~
IMC, (%)			0.602*
<25	21 (50)	37 (42.0)	
25-30	15 (35.7)	33 (37.5)	
>30	6 (14.3)	18 (20.5)	
Etapa clínica, (%)			0.020*
Temprana	15 (35.7)	24 (27.3)	
Localmente Avanzada	14 (33.3)	51 (47.9)	
Metastásica	13 (31.0)	13 (14.8)	
Comorbilidades, (%)			
Diabetes	3 (7.14)	13 (14.8)	0.216*
Hipertensión	12 (28.6)	15 (17.1)	0.130*
Uso previo de antraciclinas, (%)	30 (71.4)	66 (75.0)	0.665*
FEVI basal	68.5 (50-79)	62 (50-74)	0.001~
Mediana de dosis acumulada de antraciclinas (rango)	640mg (0-910)	594mg (0-1100)	0.326~
Mediana de número de ciclo (rango)	18 (6-125)	18 (6-56)	0.223~
Mediana de tiempo de tratamiento en meses, (rango)	14 (2.3-115)	12 (5-122)	0.033~
Suspendieron tratamiento (%)	33 (78.6)	3 (3.41)	0.001*
Reiniciaron tratamiento (%)	27 (81.8)	3 (100)	0.418*

Valor de p mediante suma de rango de Wilcoxon, *valor de p mediante chi cuadrada.

Se realizó un análisis multivariado de las variables estudiadas para determinar las variables estadísticamente significativas para la presentación de cardiotoxicidad, lo cual se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo.

Variable	OR	Desviación Estándar	p	IC95%	
Edad	1.04	0.026	0.130	0.99	1.09
IMC	0.97	0.076	0.720	0.83	1.13
Diabetes	0.78	0.623	0.754	0.16	3.74
Hipertensión	1.84	1.389	0.421	0.42	8.08
Etapa Clínica	0.87	0.120	0.319	0.66	1.14
FEVI basal	1.23	0.667	0.001	1.10	1.36
Antraciclina	0.44	0.725	0.619	0.02	10.8
Dosis acumulada	1.00	0.002	0.346	0.99	1.01
Numero de ciclos	1.06	0.028	0.030	1.01	1.12

De las variables estudiadas, las estadísticamente significativas por valor de p fueron la FEVI basal ($p=0.001$) y los números de ciclos ($p=0.030$).

12.- Discusión.

Tras el análisis de los datos obtenidos dentro de este estudio, se observó que dentro de la población estudiada, la mayor parte de esta no presentaba factores de riesgo típicamente descritos dentro de la literatura como sobrepeso, hipertensión o diabetes mellitus, a pesar de la fuerte incidencia reportada en la literatura dentro de la población mexicana, además que su presencia dentro de la población que presentó cardiotoxicidad, no representó significancia estadística para la presentación de la misma; si bien la mediana de dosis acumulada de antraciclina fue relativamente mayor dentro de la población con cardiotoxicidad, esta tendencia no mostro tampoco ninguna significancia estadística.

Tras la valoración de las variables estudiadas, las estadísticamente significativas por valor de p fueron la FEVI basal ($p=0.001$) y los números de ciclos ($p=0.030$), siendo el más importante la FEVI basal, presentándose de manera predominante cardiotoxicidad en pacientes con FEVI basal más elevada, lo que lleva a pensar que una posibilidad es sobreestimación de FEVI basal con posterior determinación de FEVI normal, más al cumplir con criterio de disminución de 10% se reporta como cardiotoxicidad.

Algo a tomar en consideración y que apoya el argumento antes referido es que el uso de ecocardiograma para determinación de FEVI (como se mencionó dentro del marco teórico) presenta una clara desventaja para determinar de manera fidedigna la función cardiaca al ser un estudio operador dependiente y por lo tanto presentar una gran variabilidad entre operadores;

sería importante determinar si en los pacientes con disminución de FEVI de 10% se presentaron datos clínicos sugestivos de falla cardíaca que complementen el cuadro clínico, ante la falta de un estudio con mayor sensibilidad y especificidad para determinación de presentación de cardiotoxicidad. Al tratar de valorar incidencia de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab dentro de la población estudiada, se encontró incidencia aproximada de 20 casos por 100 mujeres/año, que según lo reportado de manera global en relación a incidencia acumulada de presentación de cardiotoxicidad, ronda alrededor de 32 casos por 100 mujeres/año.

Estos hallazgos pudieran explorarse con mayor detenimiento en el futuro. Se requiere de un estudio prospectivo y poblacional para conocer con certeza si lo reportado en esta serie puede extrapolarse a la población general. Es importante considerar también las limitaciones de este estudio, las cuales incluyen el número reducido de casos incluidos, ya que una muestra pequeña puede enmascarar resultados potencialmente significativos a pesar de cálculo correcto ajustado a población analizada; la naturaleza retrospectiva del mismo, así como el hecho de que los datos clínicos provienen de los expedientes médicos y registros hospitalarios, por lo que pudiera existir una tendencia hacia el sub-reporte de datos relevantes que pudieran influir en los resultados.

13.- Conclusiones.

Dentro de la población estudiada en pacientes con cáncer de mama HER2+ tratadas con trastuzumab dentro del CMN 20 de Noviembre, independientemente del contexto de la administración del fármaco, se observó la presentación de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab en el 32% de la población estudiada; de los factores de riesgo conocidos, este reporte contrasta con la literatura en general, ya que ni la hipertensión, la diabetes, el sobrepeso, la obesidad, la edad o la dosis acumulada de antraciclinas presentaron una relación significativa en estos pacientes, siendo la FEVI inicial y el número de ciclos las variables más importantes en relación a presentación de cardiotoxicidad dentro de la población estudiada.

Se requiere de un estudio prospectivo y poblacional para conocer con certeza si lo reportado en esta serie puede extrapolarse a la población general.

14.- Referencias Bibliográficas.

- ¹ Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta Revisión. Rev Gammo 2013;12(supl 3)
- ² Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, Knaul F, Mohar A, Finkelstein DM et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (8): e335-e343.
- ³ Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360 (8): 790-800.
- ⁴ Arce-Salinas C, et al. Tratamiento del cáncer de mama en una institución del tercer nivel con el SP. *Rev Invest Clin* 2012; 64 (1).
- ⁵ Lara-Medina, Fernando MD et al. Triple-Negative Breast Cancer in Hispanic Patients: High Prevalence, Poor Prognosis, and Association With Menopausal Status, Body Mass Index, and Parity. *Cancer*, August 15, 2011. DOI: 10.1002/cncr.25961
- ⁶ Mamani-Cancino AD, Veloz-Martínez MG, Casasola-Busteros I, Moctezuma-Meza Ch, García-Cebada JM. Frecuencia de sobreexpresión del factor Her-2/neu en pacientes con cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:369-376.
- ⁷ Aldaco Sarvide, Fernando. Cardiotoxicidad de terapias moleculares blanco. *GAMO Vol. 8 Supl. 3* 2009
- ⁸ Matus-Santos JA, Arce-Salinas C, Flores-Díaz D, Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Alvarado-Miranda A, Lara-Medina F, Mohar-Betancourt A. Actualidades del tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo. *Rev Mex Mastol* 2015; 5 (1): 18-22
- ⁹ Camejo N., Schiavone A. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in uruguayan patients with HER positive breast cancer. *Arch Med Interna* 2015; 37(3):109-113.
- ¹⁰ NCCN Guidelines Breast Cancer Version 2.2018.
- ¹¹ Jackisch C et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer – Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtsh Frauenheilk* 015; 75: 566 – 573.
- ¹² G. Curigliano¹, D. Cardinale², T. Suter³, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155 – vii166, 2012.
- ¹³ Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(15):1102-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.

- ¹⁴Parma G., Lluberás N., Castillo C., Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Interna* 2013; 35(2):37-47.
- ¹⁵Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:97A.
- ¹⁶Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S. Addition of Herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:98A.
- ¹⁷Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344(11):783-92.
- ¹⁸Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. A randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9555):29-36.
- ¹⁹Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH, Pharmacovigilance Study Team. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1293.
- ²⁰Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, Zeller M, Rochette L, Cottin Y, Vergely C. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3157. Epub 2016 Jul 25.
- ²¹Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Pawlicki M et al. BCIRG 006 trial. 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, 2006.
- ²²Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, Pérez J, Vidal M, Muñoz-Couselo E, Carreras MJ, Sánchez-Ollég, Tabernero J, Baselga J, Di Cosimo. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *S. Ann Oncol.* 2012;23(4):897. Epub 2011 Aug 9.

²³ Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, Marks L, Davidson N, Martino S, Kaufman P, Kutteh L, Dakhil SR, Perez EA. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2638. Epub 2009 Apr 6.

²⁴ Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol*. 2008; 26(8):1201-3.

²⁵ Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, van der Graaf WT, Smilde TD, Sleijfer DT, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(2):173-177.

²⁶ Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti - HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:97A.

²⁷ Mahu B. Amin, MD, FCAP. *AJCC Cancer Staging Manual* 8,h Edition. American Joint Committee on Cancer 2017.

²⁸ Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406(6797):747- 752.

²⁹ Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52:67-81.

³⁰ Akivama T. Sudo C. Ogawara H. Toyoshima K. Yamamoto T. The product of the human c-erbB-2 gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science* 1986;232(4758):1644-1650.

³¹ Hudis, C. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2007; 357:39-51

³² Adedayo A. Onitilo, Jessica M. Engel and Rachel V. Stankowski. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf* 2014, Vol. 5(4) 154 - 166.

³³ Aldaco Sarvide Fernando, Acosta Gutierrez David. Cardiotoxicidad inducida por uso adyuvante de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama atendidas en el servicio de oncología médica del centro médico nacional 20 de Noviembre. Tesis Digitales UNAM 2016.

³⁴ Buzdar, A., Ibrahim, et al. (2005) *Significantly Therapeutic Advances in Drug Safety* 5(4)

higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3676 - 3685.

³⁵Schneeweiss, A., Chia, S., Hickish, T., Harvey, V., Eniu, A., Hegg, R. et al. (2013) Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *AnnOncol* 24: 2278 – 2284.
