

Alertas de cardiotoxicidad en el tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama, 4 años de seguimiento

Cardiotoxicity Alerts during Treatment with Trastuzumab in Breast Cancer at Four-year Follow-up

DANIEL A. SANTOS¹, MARÍA ESTELA TETTAMANTI¹, CAROLINA CHACÓN², JORGE NADAL³, VICTORIA COSTANZO³, ADRIÁN NERVO³, FEDERICO LOSCO³, REINALDO CHACÓN³

RESUMEN

Introducción: El tratamiento adyuvante de cáncer de mama Her2+ incluye adriamicina y trastuzumab, un anticuerpo monoclonal con efecto cardiotoxico del que no se conoce el verdadero impacto epidemiológico de toxicidad cardíaca en poblaciones no seleccionadas en la Argentina.

Objetivos: Conocer el impacto cardiotoxico del tratamiento con trastuzumab en adyuvancia en cáncer de mama en una población no seleccionada a más de 12 meses después de finalizado su tratamiento.

Material y métodos: Sobre 888 pacientes prospectivos con cáncer de mama, 231 pacientes (38%) presentaban cáncer de mama Her2+, en tratamiento adyuvante con adriamicina + trastuzumab. Las pacientes fueron evaluadas mediante fracción de eyección ventricular izquierda, en pretratamiento, fin de adriamicina y cada 3 meses en el seguimiento.

Se definió cardiotoxicidad a la caída de la fracción de eyección ventricular izquierda > 10% según el American College of Cardiology, se subanalizó con algoritmos del estudio B-31 y MD ANDERSON.

Resultados: Presentaron caída de la fracción de eyección ventricular izquierda > 10%: 150/231 pacientes (65%) respecto del basal con un seguimiento medio de 48 ± 12 meses. En el análisis por grupo, las pacientes incluidas en el B-31 vs. MD Anderson vs. el American College of Cardiology presentaron mayor pérdida porcentual de la fracción de eyección ventricular izquierda durante el tratamiento: 20% vs. 20% vs. 16% con $p < 0,04$, finalizaron el seguimiento con fracción de eyección ventricular izquierda < 50%: 42% vs. 41% vs. 33% con $p = 0,01$, respectivamente.

Conclusiones: En la población con trastuzumab bajo control cardioncológico, se observó luego de un seguimiento medio de 48 ± 12 meses:

- 1 - Caída significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda en más del 60% de la población.
- 2 - Las distintas guías muestran diferentes riesgos cardiotoxicos lo que requiere un monitoreo continuo cardioncológico.

Palabras claves: Cardiotoxicidad - Trastuzumab - Neoplasias de la mama

ABSTRACT

Background: Adjuvant treatment of HER2+ breast cancer includes adriamycin and trastuzumab, a monoclonal antibody that produces cardiotoxicity. The actual epidemiologic impact of trastuzumab-related cardiotoxicity in unselected populations in Argentina remains unknown.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the impact of trastuzumab-related cardiotoxicity during adjuvant treatment for breast cancer in an unselected population after >12 months of completing therapy.

Methods: Among 888 patients prospectively evaluated for breast cancer, 231 (38%) were HER2+ and received adjuvant therapy with adriamycin and trastuzumab. Left ventricular ejection fraction was evaluated before treatment, after completing adriamycin and then every 3 months during follow-up. Cardiotoxicity was defined as a decline in left ventricular ejection fraction >10%, according to the definition of the American College of Cardiology and was compared with the definitions of the B-31 trial and the MD Anderson Cancer Center.

Results: A decline in left ventricular ejection fraction >10% from baseline values occurred in 65% (n=150) of the patients during a mean follow-up of 48 ± 12 months. In the per group analysis, patients included in the B-31 and MD Anderson Cancer Center vs. the American College of Cardiology definitions presented greater percent fall in left ventricular ejection fraction during treatment: 20% vs. 20% vs. 16%, respectively ($p < 0.04$) and ended treatment with left ventricular ejection fraction <50% in 42% vs. 41% vs. 33% of cases, respectively ($p = 0.01$).

Conclusions: In the population treated with trastuzumab under cardio-oncology surveillance during 48 ± 12 months:

- 1 - Left ventricular ejection fraction was significantly decreased in more than 60% of patients.
- 2 - Different guidelines show different cardiotoxicity risks which demands continuous cardio-oncological monitoring.

Key words: Cardiotoxicity - Trastuzumab - Breast cancer

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:103-108. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.13799>

VER ARTÍCULOS RELACIONADOS: Rev Argent Cardiol 2019;87:89-91. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.14606>

Rev Argent Cardiol 2019;87:92-93. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i2.14985>

Dirección para separatas: Dr. Daniel Santos: dsantos@alexanderfleming.org / danielsantos.md@gmail.com. - Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180 (C1426ANZ) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

¹ Servicio de Cardioncología Instituto Alexander Fleming.

² Servicio de Radioterapia, Instituto Alexander Fleming.

³ Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming.

Este trabajo ha sido ganador del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio en el Congreso Argentino de Cardiología

Abreviaturas

ACC	American College of Cardiology	FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
CM	Cáncer de mama	T	Trastuzumab
C-O	Cardioncología	Pre-Tto.	Pretratamiento
DVA	Disfunción ventricular asintomática	Ctx	Cardiotoxicidad

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más común entre las mujeres y representa 2,4 millones de casos nuevos y 523 000 muertes anuales en todo el mundo. (1, 2) El 23%-30% de los casos representan el subtipo Her2+, cuyo tratamiento con trastuzumab (T), un anticuerpo monoclonal dirigido contra dicho receptor de superficie, aprobado desde el año 2001, conlleva una reconocida toxicidad cardíaca superior al 25% de incidencia en CM en tratamiento adyuvante posterior a la administración de adriamicina. (3-6) Su efecto cardiotoxico (CTx), reversible ante su suspensión, ha permitido desarrollar esquemas de monitoreo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y realizar publicaciones como guías de seguridad con diferentes límites de tolerancia a su toxicidad cardíaca, no convalidadas en la población general. (4, 6-9)

El objetivo del presente trabajo es conocer el impacto CTx con T en el CM con tratamiento adyuvante sobre una población no seleccionada, prospectiva sobre la base comparativa de tres diferentes definiciones de daño cardíaco. El objetivo secundario es evaluar el impacto sobre la evolución clínica del monitoreo cardiológico del tratamiento con T y su grado de reversibilidad de la FEVI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron prospectivamente, entre enero 2010 y mayo 2018, las pacientes con diagnóstico de CM que recibieron tratamiento adyuvante con esquema: adriamicina 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² (x 4 ciclos) + paclitaxel 80 mg/m² × 12 aplicaciones semanales + radioterapia y aquellas con marcador Her2 + recibieron además T durante un año. Las pacientes fueron evaluadas por el grupo de cardioncología (C-O) de un centro monovalente en tratamiento oncológico.

Evaluación ecocardiográfica

El estudio de ecocardiografía transtorácica fue realizado con equipos con captura digital y análisis por sistema EchoPACS modelo GE system FIVE desde el período enero/2010 - abril/2016 y continuando luego con Vivid T8 hasta el cierre de reclutamiento. El mismo equipamiento y operador fue responsable del relevamiento de datos, estudio ecocardiográfico, monitoreo de variabilidad de FEVI y alerta de toxicidad a lo largo del período de seguimiento. Todos los ecocardiogramas se confeccionaron con mediciones convencionales: modo M, bidimensionales y Doppler color. (8) La medición de la FEVI se realizó por técnica de Simpson con mediciones volumétricas desde vistas 2 y 4 cámaras apicales usando la misma técnica para cada paciente (manual o detección automática de bordes desde el ápex) pretratamiento (Pre-Tto), cada 3 meses durante 18 meses y cada 4 meses en el seguimiento. (4) Las evaluaciones fueron abiertas y comparativas durante todo el seguimiento

con el estudio Pre-Tto como referencia de cambio por toxicidad, disponible al operador en forma permanente. Cada paciente fue testigo de sí misma en definir toxicidad por la caída de los valores de FEVI entre el Pre-Tto y el seguimiento. (3-5) Los eventos fueron confirmados por el comité del servicio de C-O antes de su reporte al médico oncólogo tratante.

Eventos de CTx: El monitoreo ecocardiográfico del T fue definido por el Comité de Tumores institucional en el año 2010 llamando "evento de CTx" a una caída de la FEVI mayor del 10% respecto del Pre-Tto para indicar la suspensión transitoria o definitiva del T según corresponda, siguiendo la definición de la Sociedad Estadounidense de Cardiología (AAC) y el ente regulador de Estados Unidos, la FDA. (6) Aquellas pacientes en las que, a pesar de la suspensión del T por criterios de toxicidad institucional (del ACC), la caída de la FEVI progresó, fueron incluidas dentro de otras guías con mayor tolerancia a la toxicidad de la droga según los siguientes criterios:

Grupo ACC: Caída de la FEVI > 10% respecto del Pre-Tto y no inferior al límite inferior normal de 55%. (6)

Grupo: B-31: Caída FEVI > 15%. (4)

Grupo algoritmo MD Anderson: Caída de FEVI intratratamiento hasta 40%. (7)

En la evaluación del algoritmo del MD ANDERSON, que considera la tolerancia de una caída de FEVI intratratamiento hasta de un 40%, en nuestro estudio se consideró un piso de 45%, ya que ninguna paciente alcanzó dicho valor. (7) Cada paciente reportó un solo evento frente a la máxima caída de FEVI alcanzada en este estudio. Para cada grupo se comparó la evolución de la FEVI durante el tratamiento con T para las variables: mínima FEVI alcanzada, meses a la caída máxima de la FEVI, FEVI al final del seguimiento, recuperación total de la FEVI: diferencia menor del 5% de FEVI con respecto al Pre-Tto, porcentaje sin recuperación total: FEVI menor del 50% al final del seguimiento.

Se evaluó evento de CTx general, y para cada guía enumerada; y se reportó la conducta cardiológica y oncológica frente a la terapéutica con T.

Análisis estadístico

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal analítico, abierto y monocéntrico, representativo de la práctica clínica cotidiana. Las variables continuas se expresaron como medias y sus respectivos desvíos estándar. Las variables discretas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables cualitativas se analizaron por la prueba de chi cuadrado con corrección con la prueba exacta de Fisher. En las variables continuas independientes, se aplicó la prueba de la *t* de Student para datos no apareados o Wilcoxon según correspondiera. Se consideró significativo una *p* < 0,05. Para el análisis se utilizó el programa EPI INFO7 versión 7.2 de 2/2/2018.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité de Ética institucional

RESULTADOS

Sobre un total de 884 pacientes con CM registradas prospectivamente entre 1/2010 hasta 5/2018 en el

servicio de C-O, se identificaron 231 pacientes (26%) en tratamiento adyuvante con T. Las características clínicas y tumorales de la población se presentan en las Tablas 1 y 2.

Análisis de la población general tratada con T: La edad media de la población global femenina fue de 51 ± 11 años. Un total de 150/231 pacientes (65%) presentaron caída de la FEVI $> 10\%$, con un seguimiento medio de 48 ± 12 meses (Tabla 3).

Variables ecocardiográficas de toxicidad cardíaca en el seguimiento: FEVI media Pre-Tto: $61 \pm 4,7\%$. Al final del seguimiento los puntos porcentuales de FEVI perdidos por el tratamiento oncológico fueron de $9,9 \pm 6,9\%$, solo el 45% tuvo recuperación total de la FEVI al final del seguimiento y el 27% permaneció con una FEVI menor del 50%; 39/231 pacientes (17%) reunieron criterios de suspensión transitoria de T y 28/231 pacientes (12%), en forma definitiva por CTx (Tabla 3).

Tabla 1. Características basales de la población

Variables basales	N con T	Definición de toxicidad evaluada			p =
		ACC FEVI $> 10\%$	B-31 FEVI $\geq 15\%$	MD Anderson FEVI no $< 45\%$	
Pacientes totales / pacientes con Ctx	231/150 p.	81/231 p. (35%)	45/231 p. (19%)	24/231 (11%) p.	
Edad (años)	51 ± 11	$53,3 \pm 12$	54 ± 12	57 ± 12	0,4
Sexo (femenino)	100%	100%	100%	100%	
Seguimiento (meses)	48 ± 12	44 ± 18	50 ± 20	48 ± 20	0,12
FC (lat. /min.)	72 ± 6	71 ± 11	72 ± 6	72 ± 8	0,3
PAS (mmHg)	114 ± 18	116 ± 12	114 ± 18	118 ± 10	0,3
PAD (mmHg)	71 ± 12	74 ± 8	71 ± 12	76 ± 10	0,7
Disnea previa	0	0	0	0	
S C (m ²)	$1,7 \pm 0,11$	$1,68 \pm 0,10$	$1,7 \pm 0,11$	$1,66 \pm 0,11$	0,55
Factores de riesgo cardiovascular					
HTA (mmHg)	42/231 (18%)	15/81(18%)	8/45 (17%)	4/24 (16%)	0,3
Tabaquista	27/231(12%)	8/81(10%)	5/45(11%)	3/24(12%)	0,5
Obesidad	35/231(15%)	10/81 (12%)	8/45 (17%)	3/24 (13%)	0,3
Diabetes mellitus	14/231(6%)	5/81(6%)	2/45(4%)	2/24(8%)	0,3
Dislipidemia	44/231 (19%)	14/81 (17%)	8/45 (17%)	4/24 (16%)	0,4
Tratamiento Previo					
IECA	27/231 (12%)	6/81 (14%)	5/45 (11%)	2/24 (12%)	0,3
Carvedilol	14/231(6%)	8/81 (10%)	4/45(8%)	2/24 (8%)	0,4

PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; FC: Frecuencia cardíaca; HTA: Hipertensión arterial; Lat. Min: latidos por minuto; SC: Superficie corporal; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; P: pacientes.

Tabla 2. Características de patología tumoral de la población

Variables asociadas a la oncología	N con T	Definición de toxicidad evaluada			p =
		ACC FEVI $> 10\%$	B-31 FEVI $\geq 15\%$	MD Anderson FEVI no $< 45\%$	
Pacientes totales / pacientes con Ctx	231/150 p.	81/231 p. (35%)	45/231 p. (19%)	24/231 (11%) p.	
Edad años	51 ± 11	$53,3 \pm 12$	54 ± 12	57 ± 12	0,4
CM izquierda	118/231 (51%)	39/81 (48%)	22/45 (49%)	12/24 (50%)	
CM derecha	113/231 (49%)	42/81 (52%)	23/45 (41%)	12/24 (50%)	0,12
Cirugía conservadora Izquierda	88/118 (74%)	28/39 (72%)	16/22 (73%)	18/24 (74%)	0,3
Cirugía conservadora derecha	78/113 (69%)	26/42 (62%)	15/23 (65%)	16/24 (69%)	0,3
Dosis acumulada de adriamicina (mg)	$400,54 \pm 68$	$392,44 \pm 22$	$411,01 \pm 11$	$409,28 \pm 33$	0,7
RT dosis media cardíaca en Gy.	$2,2 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,10$	$2,0 \pm 0,09$	$2,2 \pm 0,02$	0,55

RT: Radioterapia; Gy: Gray; P: pacientes.

Tabla 3. Variables ecocardiográficas y cambios evolutivos

Variables	N con T	Definición de toxicidad evaluada		MD Anderson FEVI no < 45%
		ACC FEVI > 10%	B-31 FEVI ≥ 15%	
Pacientes totales / pacientes con Ctx	231/150 p.	81/231 p. (35%)	45/231 p. (19%)	24/231 p. (11%)
FEVI basal*	61,3 ± 4,7%	60 ± 6,6%	57 ± 12%	56 ± 7,3%
FEVI mínima con T*	54 ± 7,1%	48 ± 5,6%	45,3 ± 5	39 ±
FEVI final pos 24 m**	56,66%	52 ± 8%	50 ± 8%	49 ± 8,2%
Meses a la max. caída	18 ± 4 m	20 ± 6m	29 ± 13 m.	23 ± 15 m.
Pérdida % FEVI ***	9,9 ± 6,9%*	15,1 ± 4%*	20,6 ± 4%*	20,7 ± 5,4%*
Con recuperación total	104 p (45%)	33 p. (41%)*	19 p. (42%)*	11 p. (54%)*
Sin recuperación total	231 (55%)	48 p. (59%)	45 p. (58%)	13 p. (46%)
FEVI < 50% fin 24 meses	63/231 p. (27%)	27 /81 p. (33%)	19/45 p. (42%)	10/24 p. (41%)
Medicación cardiológica				
Carvedilol	45 p. (19%)	25 p. (34%)	18 p. (40%)	8 p. (33%)
IECA	45 p (19%)	41 p. (50%)	16 p. (35%)	10 p. (42%)
Ambos	37 p. (16%)	7 p.(9%)	6 p. (13%)	4 p. (16%)
No tolera	22 p. (9%)	8 p. (10%)	5 p. (11%)	2 p. (8%)
Conducta médica con T				
Suspensión transitoria**	39 p. (17%)**	4/81 (4,9%)**	11 p. (26%)**	10 p. (41%)**
Suspensión definitiva**	28 p. (12%)**	10/81 (8,1%)**	4 p. (9%)**	13 p. (50%)**

* p < 0,004; **<0,0001; *** p < 0,005

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; T: Trastuzumab; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

La indicación de medicación cardiológica por presencia de toxicidad fue administrada en el 54% de las pacientes y el 10% no toleró por hipotensión (Tabla 3).

El análisis de los subgrupos por tolerancia a la caída de la FEVI mostró lo siguiente: Del 65% de las pacientes con CTx, reunieron criterios para cada grupo: ACC: 35% de las pacientes; B-31, el 19% de las pacientes; y MD Anderson, el 11% de las pacientes.

Análisis del grupo ACC: La pérdida porcentual de la FEVI fue significativamente mayor a la de la población general (tratada con T) 15,1 ± 4% vs. 9,9 ± 7%, $p = 0,001$; sin diferencias significativas en la cantidad de mujeres con FEVI < 50% luego de finalizado el seguimiento (33% vs. 27% $p = ns$). Se observó una tasa de suspensión transitoria del T significativamente menor que el promedio, 5% vs. 17% con $p = 0,004$, sin diferencias para la suspensión definitiva (12%).

Análisis de los grupos B-31 y MD Anderson vs. ACC: Los grupos B-31 y grupo MD Anderson representan grupos de mayor pérdida porcentual de la FEVI durante el tratamiento: 20% vs. 20% vs. 16%, $p < 0,04$, mayor cantidad de mujeres evolucionaron con FEVI < 50% en el seguimiento luego de finalizado el tratamiento: 42% vs. 41% vs. 33% con $p < 0,01$ y con mayor suspensión transitoria: 26% vs. 41% vs. 5% con $p = 0,0001$, y definitiva del T: 9% vs. 50% vs. 8%, $p = 0,0001$.

No presentan diferencias en la cantidad de pacientes medicadas con drogas cardiológicas entre los tres

criterios evaluados, en tanto que más del 80% de las pacientes están medicadas (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El T ha abierto una nueva modalidad de la Medicina basada en desarrollo de drogas dirigidas a blancos específicos, como el tumor de mama Her2+ que no contaba con una terapéutica tan específica. Un antes y un después se pueden describir desde el año 2005 con su aprobación en adyuvancia. (4)

La oncología ha comenzado una etapa de nuevos recursos terapéuticos que aumentan la sobrevida de esta enfermedad en las mujeres en un 33% a 3 años. Con una droga basada en un anticuerpo monoclonal contra el receptor de superficie Her2+, sobreexpresado en la célula tumoral. (4-6) Entre el 23% y el 30% de las mujeres con CM son expuestas a esta terapéutica, con beneficio en aquellas que cumplen el total de las aplicaciones. (10, 11) Como esta droga presentaba reportes de toxicidad en el diseño del estudio en fase III B-31 y otros, se logró estandarizar un modelo de vigilancia cardiológica sobre su toxicidad. Así surgió la vigilancia de la FEVI Pre-Tto y cada 3 meses que permitió brindar seguridad de resultados de salud cardiológica, ya que el impacto inicialmente reportado de toxicidad cardíaca grado III/IV, es decir, insuficiencia cardíaca sintomática (ICC) fue del 2,7%, y la disfunción ventricular asinto-

mática (DVA) del 19%. (4) Esta modalidad de monitoreo dio como resultado el beneficio final sobre la mortalidad alejada del tratamiento. En un metaanálisis con estudios de similar diseño, que reunió 9 500 pacientes seleccionadas por edad y sin antecedentes de patología cardiovascular, se informó que el número necesario para tratar con T era: 40 pacientes para salvar 1 vida a 3 años, 30 pacientes para generar 1 ICC sintomática y solo 5 pacientes para generar una DVA. (12, 13)

La comunidad cardiológica, gracias a este modelo de monitoreo, pudo reemplazar la biopsia endomiocárdica por el monitoreo de la FEVI por ecocardiografía o medicina nuclear. (4, 9, 14) Se crearon los centros de C-O, aún en escaso desarrollo, que permitían implementar esta vigilancia de las pacientes entre cardiólogos y oncólogos para disminuir la morbilidad cardiológica en las mujeres tratadas. Sin embargo, la cardiología, luego de 19 años de presentada la droga en la comunidad y más de 690 000 nuevos casos por año de mujeres con CM Her2+ en el mundo, no se abocó por las publicaciones dedicadas a la vigilancia epidemiológica de las poblaciones no seleccionadas, sino a encontrar predictores de toxicidad cardíaca por ecocardiografía (*strain rate*), troponinas, etc., con dudoso impacto por el escaso número de pacientes que intenta representar sobre la muestra mundial reportada. Además, se diseñó la prevención de toxicidad por premedicación al tratamiento oncológico con drogas cardiológicas sin resultados clínicos que justifiquen su implementación sistemática. (15, 24-26).

Numerosas guías de expertos y societarias se han publicado sin convalidar sus resultados en la población general. (6, 8, 9, 14) La mayoría de ellos fueron ampliando su margen de tolerancia a la caída de la FEVI producida por la droga por relación con su supuesta reversibilidad o de toxicidad tipo 2, (1, 8, 14) pero sin reporte posterior que soporte las guías publicadas.

Este trabajo se desarrolla sobre una experiencia de más de 10 años en nuestro centro de C-O, brindando un programa de cuidados de la mujer en el CM –en especial sobre trastuzumab y otras drogas cardiotoxicas que requieran vigilancia– basado en un modelo de cuidado acordado institucionalmente por los oncólogos y cardiólogos, con FEVI Pre-Tto y cada 3 meses durante el seguimiento y definiendo CTx por caída de FEVI mayor del 10%. (2, 6) Con este criterio de toxicidad, el 65% de la población presentó caída de la FEVI mayor al 10%, de los cuales 39/231 (17%) reunió criterios de suspensión transitoria de T. Una importante variable es que, a pesar de la suspensión de la droga dentro del límite de caída > 10%, 69/150 pacientes (46%) continuaron la caída de la FEVI, lo que demuestra la toxicidad dinámica de la droga como un fenómeno biológico dependiente de cada mujer en forma individual y no autolimitado y reversible en un alto porcentaje de casos como se postula. (6, 7, 9, 14)

De las guías evaluadas, la más equilibrada como resultado del balance entre detección de toxicidad cardíaca como DVA y la suspensión del T resulta ser la del ACC, la más conservadora al limitar la caída de la FEVI respecto

del valor basal, que logra una suspensión definitiva de la droga por evento CTx del 8% vs. el 50% de aquellas pacientes que llegaron a niveles de toxicidad que siguen las guías de valores absolutos como límite inferior de FEVI, como es el caso de las guías del MD Anderson para nuestra población. (6, 7) El 80% de las pacientes con caída de la FEVI fue medicada con drogas cardiológicas, con un 10% de mujeres que no toleraron por tendencia a la hipotensión.

El tratamiento para el CM her2+ conlleva a un compromiso ineludible de la comunidad médica oncológica y cardiológica para lograr el mejor resultado posible de las pacientes con esta afección tratando de llegar al objetivo de finalizar el tratamiento con la menor morbilidad cardíaca posible. En un escenario de cuidados exclusivos cardioncológicos similar al presentado en una población no seleccionada y seguimiento alejado, en el tratamiento con T en adyuvancia por CM, una paciente podrá presentar pérdida del $9,9 \pm 6,9\%$ de la FEVI basal, un 30% quedará con una FEVI menor del 50% a 4 años de finalizado el tratamiento, el 50% recibirá drogas cardiológicas como carvedilol o inhibidores de la enzima convertidora y logrará una suspensión controlada de solo 8% comparada con el 20% de la bibliografía, (3-5) lo que deja en evidencia que una vigilancia estricta debe desarrollarse en el cuidado de esta patología, ya que no se trata de un fenómeno de toxicidad autolimitada, sino individual a cada paciente.

Limitaciones del estudio

El algoritmo del MD Anderson tolera una caída máxima del 40% de la FEVI, de la cual, en nuestro modelo, figura FEVI no menor del 45% por no tener pacientes con dicha magnitud de caída. El estudio es exclusivo de casos en sexo femenino, por lo que no son extrapolables los resultados a hombres con tratamiento con T. En cuanto al criterio de medicación cardiológica fue decidido en comité central de C-O para cada caso de caída de la FEVI. La medicación sistemática, así como el monitoreo programado, no permiten evaluar la verdadera toxicidad de la droga librada a su evolución sin control de sus toxicidades. No se reportaron internaciones por ICC.

Comentario final

En el panorama médico oncológico actual, el trastuzumab es un pionero en el desarrollo en terapéuticas en patologías sin tratamiento e impacto en la sobrevida, lo que confirma un mensaje que ya aportaba la adriamicina que es el costo en salud cardíaca de una paciente con tratamiento para el cáncer. Las mujeres bajo este tratamiento soportan una toxicidad cardíaca significativa, lo que provoca un efecto positivo sobre el entusiasmo de la aparición de nuevas moléculas para el tratamiento oncológico y un descuido en acostumbrarse a la toxicidad cardiovascular como algo rutinario. El trastuzumab requiere ser vigilado por la salud de las mujeres tratadas bajo un estricto control cardiológico y oncológico con las premisas de cumplir su tratamiento en forma completa y no generar mayores comorbilidades cardiológicas. Cada grupo de trabajo debe encontrar

puntos de comunión para lograr este lógico equilibrio en el trabajo multidisciplinario para el bien de las pacientes tratadas.

CONCLUSIONES

En la población tratada con T bajo estricto control cardiológico se observó que en el total de los pacientes se produjo una caída significativa de la FEVI en más del 60% de la población, que se manifestó sobre el final del tratamiento oncológico. También se notó que el trastuzumab presenta una toxicidad no autolimitada o reversible en un alto porcentaje, lo que requiere de un monitoreo continuo, seriado y comparativo. En cuanto a la CTx resultante, fue estadísticamente significativa para todas las guías evaluadas con un alto porcentaje de pacientes con FEVI final menor del 50%. Frente a este escenario terapéutico, es imperativo el cuidado interdisciplinario entre cardioncólogos y oncólogos clínicos de las pacientes con CM.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Debiasi M, Polanczyk CA, Ziegelmann P, Barrios C, Cao H, Dignam JJ. Efficacy of AntiHER2 Agents in Combination With Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy for Early and Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer Patients: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2018;8:156. Review. <http://doi.org/gdk4gb>
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomini G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20. <http://doi.org/d8gqmt>
- Slamon, DJ, 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;344:783-92. <http://doi.org/c4sbf2>
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84. <http://doi.org/css67s>
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72. <http://doi.org/cpxrkk>
- Food and Drug Administration. HERCEPTIN (trastuzumab) [package insert]. 2010. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2010/103792s250lbl.pdf. accessed November 15, 2017.
- Yeh E T H: MD Anderson Practices In Onco-Cardiology: <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/cardiology/research.html>; Department of Cardiology at The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas: 2016.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *JASE* 2015;28:1-39.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;2:7911-39.
- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V. Breast Cancer Group: Regímenes con trastuzumab para el cáncer de mama temprano: <https://www.cochrane.org/es/CD006243/regimenes-contrastuzumab-para-el-cancer-de-mama-temprano>.
- Gyawali B, Niraula S. Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: Overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2017;60:18-23. <http://doi.org/gcm7fr>
- Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE: Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: Calling Into Question the Concept of Reversibility. *JCO* 2007;25:3525-33.
- De Azambuja E, Ponde N F, Procter M J, Rastogi P: Meta-analysis of the Cardiac Events in the Adjuvant Trastuzumab Trials; Cardio-Oncology Connection 07.16.2018. <https://www.medpagetoday.com/clinical-connection/cardio-oncology/74044>
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Scientific Document Group. *Eur Heart J* 2016;37:2768-801. <http://doi.org/czgt>
- Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 2009;158:294-301. <http://doi.org/cnzgxc>
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107:1375-80. <http://doi.org/b4szxp>
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603. <http://doi.org/bx88>
- Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8. <http://doi.org/f4xnkq>
- Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW: Changes in Left Ventricular Longitudinal Strain with Anthracycline Chemotherapy in Adolescents Precede Subsequent Decreased Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Soc of Echocardiogr* 2012;25:733-40. <http://doi.org/czgv>
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi J, Ky B, Cohen V. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80. <http://doi.org/b4szxp>
- Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J* 2009;158:294-301. <http://doi.org/cnzgxc>
- Tan TC, Bouras, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH. Time Trends of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Deformation Indices in a Cohort of Women with Breast Cancer Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:509-14.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751-68. <http://doi.org/f2skx8>
- Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1122-31.
- Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2281-90. <http://doi.org/gdk8pk>
- Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-7. <http://doi.org/f9t6qq>