



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Carta científica

Cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres con cáncer de mama

Trastuzumab-related cardiotoxicity in women with breast cancer

Sr. Director,

En España, el cáncer de mama es el tipo de cáncer con mayor tasa de mortalidad. En la última década, la detección de cáncer de mama en Europa se ha incrementado debido a los programas de cribado mamográfico y al envejecimiento de la población. A pesar de que la tasa de mortalidad ha descendido especialmente en los grupos de edad más joven gracias a la detección precoz y a las mejoras en el tratamiento, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres europeas.

Para el 18-20% de pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2, el empleo de trastuzumab (un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la proteína HER2) es una importante opción terapéutica para el tratamiento de casos metastásicos o localmente avanzados; además, se ha demostrado un beneficio de supervivencia cuando el trastuzumab se asocia como quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama de estadio precoz que sobreexpresa la proteína HER2.

El beneficio obtenido con esta terapia tiene como coste 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 franca¹. A diferencia de las antraciclinas, 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.

Patogénesis de la cardiotoxicidad por trastuzumab

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la disfunción cardíaca por trastuzumab no han sido aún del todo establecidos². 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:

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 antraciclinas.
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.

Consideraciones relacionadas con la historia natural de la cardiotoxicidad por trastuzumab

En estudios prospectivos se ha descrito un 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 antraciclinas más ciclofosfamida (27%) y paclitaxel (13%). Estos últimos, administrados sin trastuzumab, muestran un porcentaje de cardiotoxicidad que sólo alcanza el 8 y el 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 cardiotoxicidad³; además, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos los pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclinas.

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 antraciclinas, que parece un factor de riesgo consolidado, se han propuesto multitud de predicto-

res 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.

Seguimiento y manejo de la cardiotoxicidad por trastuzumab

Existe acuerdo general en la valoración de la función cardíaca previamente a la instauración de la terapia con trastuzumab, así como periódicamente durante el tratamiento; sin embargo, la mejor manera de monitorizar a los pacientes que reciben trastuzumab no ha sido establecida, y las escasas recomendaciones disponibles se basan en la simple determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presencia/ausencia de síntomas⁴.

Por otro lado, las diversas técnicas para la determinación de la función cardíaca tampoco se han evaluado en este contexto, asumiéndose que la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es la medida a realizar para monitorizar a estas pacientes. Tampoco se han establecido diferencias entre las diversas técnicas de imagen que cuantifican la fracción de eyección, siendo la ventriculografía isotópica y la ecocardiografía las más extendidas. Entre ambas modalidades la ecocardiografía ofrece la ventaja de no presentar exposición a radiaciones y de poder analizar otros parámetros anatómicos y de función cardíaca más allá de la simple fracción de eyección. El problema del ecocardiograma es la falta de reproducibilidad en la medida de la fracción de eyección, recomendándose que los estudios han de ser realizados por expertos en laboratorios cualificados y auditados, y empleando el método de Simpson o el ecocardiograma en tres dimensiones para la medición de la fracción de eyección. La importancia de una medida válida de la fracción de eyección es crucial habida cuenta que una caída de la misma por debajo del 50-55% o >15% respecto al valor inicial implica la suspensión al menos temporal del tratamiento adyuvante para el cáncer y, por tanto, un riesgo de no curación o de extensión de la enfermedad neoplásica.

Sin embargo, la fracción de eyección no es el mejor parámetro para cuantificar la toxicidad del miocardio. Por un lado está influenciada por las condiciones de carga ventricular, de manera que una variación de su valor en el seguimiento puede no deberse a modificaciones en la función miocárdica, sino a cambio en la pre o poscarga. En segundo lugar la fracción de eyección se mantiene hasta que existen niveles elevados de daño miocárdico, gracias a los mecanismos de compensación que pone en marcha el corazón.

Al margen del parámetro utilizado para medir la cardiotoxicidad, existen dos cuestiones relevantes en pacientes que reciben trastuzumab: En primer lugar, si realmente los efectos cardiotóxicos del trastuzumab son reversibles, y en segundo lugar, si la reintroducción del tratamiento es segura en los casos que desarrollan cardiotoxicidad. Datos procedentes de algunos estudios intentan contestar a estas preguntas pero sin poder llegar a una conclusión definitiva.

Técnicas novedosas en ecocardiografía para la evaluación de la función cardíaca

Nuevas técnicas y aplicaciones dentro de la ecocardiografía han surgido en los últimos años, incluyendo el análisis de imágenes tridimensionales, que permite no sólo estimar con mayor exactitud y reproducibilidad los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, sino también el estudio de la mecánica cardíaca global y regional a través de la técnica conocida como *speckle tracking*, cuya validez y exactitud han sido confirmadas mediante sonomicrometría y resonancia magnética en modo *tagged* como métodos de referencia.

En pocos años el estudio de la mecánica miocárdica ha adquirido un especial interés gracias a la aparición de nuevas aplicaciones informáticas que permiten el *speckle tracking* y que obvian las limitaciones inherentes al Doppler tisular. Se trata de una herramienta relativamente simple que aporta información acerca de la cuantificación de la dinámica cardíaca, permitiendo definir las características globales así como las diferencias regionales en la deformación, rotación y *twist* miocárdicos⁵. El estudio de estos eventos en el corazón normal ha abierto nuevas perspectivas para el conocimiento de la mecánica ventricular de pacientes con disfunción miocárdica subclínica, como podría ocurrir en algún momento de la evolución del tratamiento con trastuzumab.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de las troponinas para monitorizar la cardiotoxicidad. En estos trabajos se incluyeron pacientes con distintas neoplasias malignas que requirieron quimioterapia con riesgo de cardiotoxicidad, pero en ninguno de ellos se evaluó el trastuzumab. Tampoco está bien definido si cualquier elevación de troponina es un marcador de disfunción ventricular y, en caso de que lo sea, si es un marcador precoz cuando se utiliza la fracción de eyección para medir la toxicidad cardíaca por quimioterapia. Por su parte, el péptido natriurético cerebral y su fragmento aminoterminal son marcadores de disfunción ventricular, dado que se secretan por el corazón en respuesta al aumento del estrés parietal. Algunos estudios han analizado el papel de estos péptidos en la detección de cardiotoxicidad por quimioterapia, siendo escaso el número de pacientes y limitándose a relacionar el valor del péptido natriurético cerebral con la medida del gasto cardíaco con Doppler en el momento de la perfusión del fármaco, sin realizar un análisis del valor predictor de la elevación de este marcador en la caída de la fracción de eyección.

Implicaciones futuras del tratamiento con trastuzumab en el ámbito cardiológico

La fracción de eyección es un medidor inadecuado de función ventricular para ser usado en la monitorización de la aparición de cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos en general y por trastuzumab en particular. Por ello, el estudio de deformación con ecocardiografía mediante *speckle tracking* en mujeres que reciben terapia con trastuzumab puede permitir una identificación más precoz, sensible y específica del desarrollo de cardiotoxicidad. Además, la incorporación a las técnicas de imagen de la medición secuencial de biomarcadores, como la

troponina y el fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral, puede ser una herramienta de apoyo para el diagnóstico de cardiotoxicidad.

En este sentido, nuestro centro ha iniciado recientemente un estudio observacional analítico, con seguimiento longitudinal y de carácter prospectivo, cuyos objetivos son conocer, mediante la realización de un seguimiento clínico, ecocardiográfico y bioquímico, la incidencia, la magnitud y la cronología evolutiva que caracterizan a la cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres que reciben este tratamiento para el cáncer de mama. La caracterización de estos eventos cardiovasculares en el contexto del empleo de trastuzumab puede abrir nuevas perspectivas en la evaluación cardiológica de pacientes que padecen otros tipos de cáncer o que reciben nuevos quimioterápicos.

Fuente de financiación

La Unidad de Ecocardiografía de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Sevilla) ha sido financiada por la Sociedad Andaluza de Cardiología con una Beca de Investigación año 2010.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002;95:1592-600.

2. Hudis CA. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357:39.
3. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215-21.
4. Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer*. 2006;95:1454.
5. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007;24:723-31.

José Ángel Urbano-Moral* y José Eduardo López-Haldón

Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón, Hospitales
Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: virgendelasalud@yahoo.es

(J.Á. Urbano-Moral).

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.006

1889-898X/\$ – see front matter

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.