

QUESADA SANZ, MP (1); DÁVILA GUERRERO, J (2); VILLANUEVA JIMÉNEZ, P (1); GANTES TRELLEZ, J (1); SANCHEZ PIÑERO, JI (1)  
(1) F.E.A U.G.C. de Farmacia Campo de Gibraltar. (2) F.E.A Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Punta Europa

## CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A TRASTUZUMAB

### INTRODUCCIÓN

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado empleado frecuentemente para el tratamiento del cáncer de mama metastásico y en adyuvancia, y aunque éste no se asocia a efectos adversos típicos de la quimioterapia citotóxica, la cardiotoxicidad representa un riesgo significativo, relacionándose su uso con un riesgo aumentado de disfunción cardíaca y una disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

### OBJETIVOS

Determinar la incidencia de cardiotoxicidad asociada al uso de trastuzumab y evaluar posibles factores predictores.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de mama con sobreexpresión Her2 que iniciaron tratamiento con trastuzumab desde enero del 2006 hasta diciembre del 2007, ambos inclusive. Los datos se obtuvieron del programa informático Oncofarm® y mediante revisión de las historias clínicas.

Las variables predictoras recogidas fueron: edad, cardiopatía previa, IMC, tipo de cáncer, histología, número de nódulos positivos, estado del receptor hormonal, tamaño del tumor, terapia hormonal, exposición previa a antraciclinas y/o radioterapia, pauta y esquema de trastuzumab, y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) basal y tras finalizar el tratamiento.

Las variables predictoras se analizaron mediante el programa informático SPSS.V15, aplicando el módulo de regresión logística.

La disfunción cardíaca se definió como:

- Descenso de la FEVI  $\geq 10$  % con respecto al valor basal.
- Descenso entre el 5-10 % en presencia de sintomatología (NYHA clase III-IV)
- FEVI  $<$  del 50 %.

Cualquiera de estos tres criterios fue suficiente para confirmar un diagnóstico de disfunción cardíaca.

### RESULTADOS

Tabla 1: Estadística descriptiva de las variables cuantitativas evaluadas

|            | EDAD (años) | Nº NÓDULOS POSITIVOS | TAMAÑO TUMOR (cm) | FEVI BASAL (%) | FEVI FINAL (%) | IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) |
|------------|-------------|----------------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------------|
| N Válidos  | 25          | 22                   | 20                | 22             | 22             | 25                       |
| Perdidos*  | 0           | 3                    | 5                 | 3              | 3              | 0                        |
| Media      | 58,80       | 5,95                 | 2,81              | 70,05          | 67,64          | 27,86                    |
| Desv. típ. | 13,05       | 6,51                 | ,97               | 6,86           | 7,84           | 4,63                     |
| Varianza   | 170,33      | 42,42                | ,96               | 47,09          | 61,57          | 21,50                    |
| Rango      | 53          | 23                   | 3,5               | 26             | 35             | 20,06                    |
| Mínimo     | 34          | 0                    | 1,5               | 55             | 45             | 19,57                    |
| Máximo     | 87          | 23                   | 5,0               | 81             | 80             | 39,64                    |

\* En 3 pacientes de las 25 que iniciaron tratamiento con trastuzumab no se dispuso del valor de FEVI basal y final, probablemente por alternancia de ciclos en clínicas privadas, aunque según la historia clínica, los tres casos presentaban normofunción ventricular.

Tabla 3: Diferencias de medias del FEVI para las distintas variables evaluadas

|                            | Media FEVI BASAL % (rango) | Media FEVI FINAL % (rango) | Diferencia Media (IC 95%) | P    |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|------|
| FEVI BASAL FEVI FINAL      | 70,05 (55-81)              | 67,64 (45-80)              | 2,09 (0,19 ; 3,99)        | 0,03 |
| RADIOTERAPIA               |                            |                            |                           |      |
| -NO                        | 71,67 (69-75)              | 74,67 (74-75)              | -3 (-10,45 ; 4,45)        | 0,22 |
| -SÍ                        | 69,88 (74-75)              | 67,12 (45-80)              | 2,76 (0,64 ; 4,88)        | 0,04 |
| RECEPTOR PROGESTÁGEN       |                            |                            |                           |      |
| -NEGATIVO                  | 67,6 (55-77)               | 65,10 (45-75)              | 2,5 (-0,68 ; 5,68)        | 0,11 |
| -POSITIVO                  | 72,08 (64-81)              | 70,33 (62-80)              | 1,75 (-0,98 ; 4,48)       | 0,18 |
| RECEPTOR ESTRÓGENICO       |                            |                            |                           |      |
| -NEGATIVO                  | 67,44 (55-77)              | 64,44 (45-75)              | 3 (-0,32 ; 6,32)          | 0,07 |
| -POSITIVO                  | 71,85 (64-81)              | 70,38 (62-80)              | 1,46 (-1,14 ; 4,06)       | 0,24 |
| HTA                        |                            |                            |                           |      |
| -NO                        | 68,92 (55-81)              | 67,31 (45-80)              | 1,61 (-0,65 ; 3,88)       | 0,14 |
| -SÍ                        | 73,43 (68-77)              | 70,57 (65-75)              | 2,85 (-1,46 ; 7,17)       | 0,15 |
| EDAD                       |                            |                            |                           |      |
| -< 55                      | 70,29 (56-81)              | 66,00 (56-80)              | 4,28 (-0,043 ; 8,61)      | 0,05 |
| -≥ 55                      | 69,87(55-77)               | 68,40 (45-75)              | 1,46 (-0,62 ; 3,55)       | 0,15 |
| DURACIÓN                   |                            |                            |                           |      |
| -< 12 MESES                | 69,86 (56-77)              | 68,00 (56-75)              | 1,85 (-0,14 ; 3,85)       | 0,06 |
| -≥ 12 MESES                | 70,38 (55-81)              | 67,88 (45-80)              | 2,5 (-2,27 ; 7,27)        | 0,25 |
| ESQUEMA                    |                            |                            |                           |      |
| - COMBINACIÓN CON TAXANOS  | 68,88 (56-75)              | 68,38 (56-75)              | 0,5 (-2,39 ; 3,39)        | 0,69 |
| - MONOTERAPIA              | 70,71 (55-81)              | 67,71 (45-80)              | 3 (0,36 ; 5,63)           | 0,29 |
| EXPOSICIÓN PREVIA          |                            |                            |                           |      |
| - NO ANTRACICLINAS         | 68,17 (55-75)              | 66,16 (45-75)              | 2 (-4,73 ; 8,73)          | 0,48 |
| - ANTRACICLINAS, NO TAXAN. | 74,00 (65-81)              | 69,8 (62-80)               | 4,2 (-1,71 ; 10,11)       | 0,12 |
| - ANTRACICLINAS +TAXANOS   | 69,18 (56-77)              | 67,91 (56-75)              | 1,7 (0,22 ; 3,13)         | 0,02 |

Tabla 2: Características de los pacientes

|                           | Nº Pacientes | %    |
|---------------------------|--------------|------|
| Tipo Cáncer               |              |      |
| METASTÁSICO               | 9            | 36,0 |
| ADYUVANTE                 | 16           | 64,0 |
| Tipo Histológico          |              |      |
| DUCTAL                    | 23           | 92,0 |
| LOBULILLAR                | 2            | 8,0  |
| Pauta Trastuzumab         |              |      |
| SEMANTAL                  | 1            | 4,0  |
| CADA 3 SEMANAS            | 24           | 96,0 |
| Esquema Trastuzumab       |              |      |
| COMBINACIÓN CON TAXANOS   | 10           | 40,0 |
| MONOTERAPIA               | 15           | 60,0 |
| Exposición previa         |              |      |
| NO ANTRACICLINAS          | 8            | 32,0 |
| ANTRACICLINAS, NO TAXANOS | 5            | 20,0 |
| ANTRACICLINAS + TAXANOS   | 12           | 48,0 |
| Estado Receptor PG        |              |      |
| NEGATIVO                  | 12           | 52,0 |
| POSITIVO                  | 15           | 48,0 |
| Estado Receptor E         |              |      |
| NEGATIVO                  | 12           | 48,0 |
| POSITIVO                  | 13           | 52,0 |

4 pacientes presentaron una reducción del FEVI  $\geq 10$  % y/ o un FEVI final  $<$  50 %, sin que ello supusiera suspensión del tratamiento.

Tabla 4 : Ecuación de regresión, aplicando el modelo de Hosmer-Lemeshow

|               | B     | E.T.  | Wald  | gl | Sig. | Exp(B)  | I.C. 95,0% EXP(B) |         |
|---------------|-------|-------|-------|----|------|---------|-------------------|---------|
|               |       |       |       |    |      |         | Inf               | Sup     |
| Paso 1(a)     |       |       |       |    |      |         |                   |         |
| EDAD          | -,171 | ,094  | 3,345 | 1  | ,067 | ,842    | ,701              | 1,012   |
| TIPOCANCER(1) | 3,373 | 1,911 | 3,115 | 1  | ,078 | 29,175  | ,689              | 1235,60 |
| Constante     | 5,740 | 4,222 | 1,849 | 1  | ,174 | 311,044 |                   |         |

(1): METASTÁSICO

### CONCLUSIONES

Parece existir una diferencia significativa entre la media del FEVI inicial y final en nuestra serie, especialmente en pacientes con exposición previa a radioterapia y a quimioterapia con antraciclinas más taxanos. Sin embargo, sólo la edad y el cáncer de tipo metastásico, aparecen como predictores en la ecuación de regresión logística, ambos sin significación estadística, siendo imprescindible una adecuada monitorización del FEVI; como limitación, el pequeño tamaño muestral y la duración del tratamiento, que en la mayoría de los casos es inferior a 12 meses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bengala et al. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. Br J Cancer 2006; 94: 1016-1020.
- Suter TM et al. Trastuzumab – Associated Cardiac Adverse Effects in the Herceptin Adjuvant Trial. J Clin Oncol 2007; 25 (25):3859-3865.
- Telli ML et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. J Clin Oncol. 2007; 25 (23): 3525-3533.