



El impacto de la oncología en el corazón de la mujer

Dra. Karina Palacios

Medica de planta del Servicio de Cardiología Hospital Álvarez.

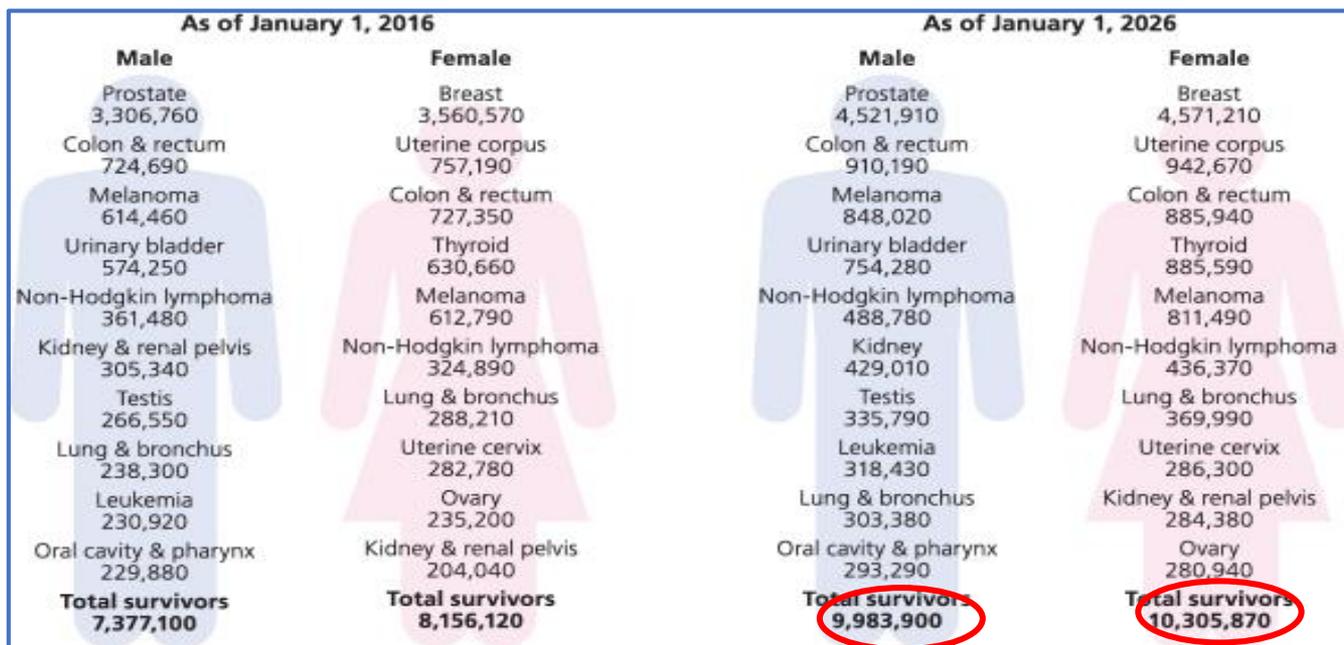
Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Secretaria técnica del Consejo Cardio Oncología SAC

Más de 20 millones de sobrevivientes de cáncer

Cancer treatment and survivorship statistics, 2016

Kimberly D. Miller MPH [✉](#), Rebecca L. Siegel MPH, Chun Chieh Lin PhD, MBA,
 Angela B. Mariotto PhD, Joan L. Kramer MD, Julia H. Rowland PhD, Kevin D. Stein PhD,
 Rick Alteri MD, Ahmedin Jemal DVM, PhD



La toxicidad que afecta al corazón

- En los últimos 10 años se produjeron avances notables en el tratamiento antitumoral.
- Aumento la chance de curación en algunos tumores y se extendió la sobrevida en otros.
- Pacientes que viven mas tiempo y reciben tratamiento potencialmente toxico por periodos prolongados están expuestos a efectos secundarios tardios

Cardio-oncología

- Se trata del cuidado cardiovascular de pacientes con cáncer
- Los tratamientos oncohematológicos triplican el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo.
- El campo es la intersección entre el cáncer y la enfermedad cardiovascular.
- La *prevención y el tratamiento precoz* de la cardiotoxicidad evita la suspensión precoz de antitumorales y optimiza los resultados en salud.
- **Individualizar** la necesidad de suspender/retrasar el tratamiento valorando riesgo de IC frente a riesgo de recidiva o progresión.



Cardiología-Oncología: intersección entre cáncer y enfermedad cardiovascular

Factores de riesgo compartidos

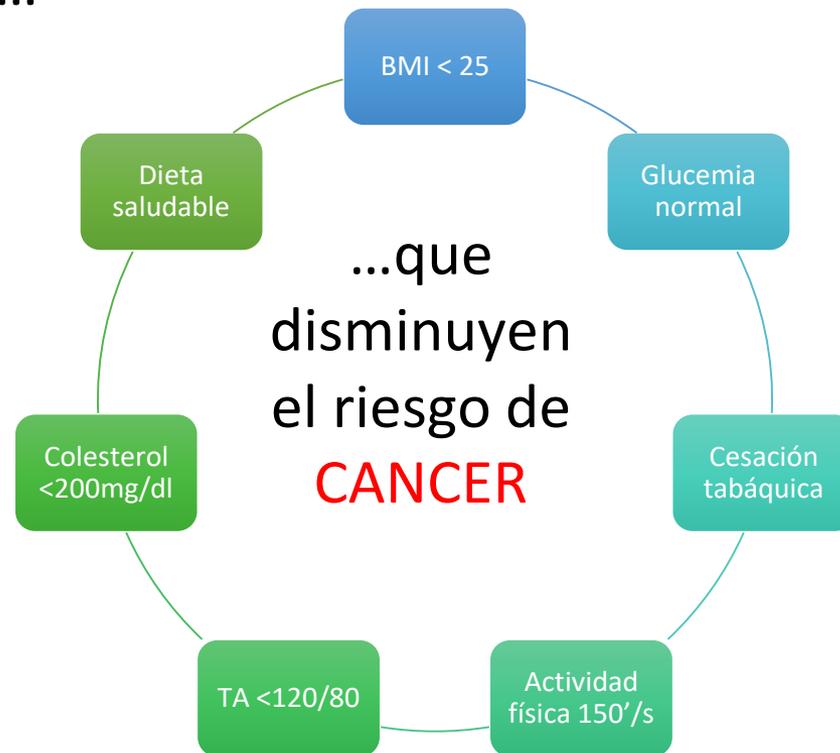
- Predisposición genética
- Tabaquismo
- Obesidad
- Hiperlipidemia
- Estilo de vida sedentario
- Diabetes
- Envejecimiento

Estrategia de prevención

A	<ul style="list-style-type: none">• Atención• Aspirina
B	<ul style="list-style-type: none">• Blood Pressure Control• Bajar TA
C	<ul style="list-style-type: none">• Colesterol• Cigarrillo
D	<ul style="list-style-type: none">• Dieta• Dosis de quimioterapia• Diabetes
E	<ul style="list-style-type: none">• Ejercicio• Ecocardiografía

N Engl J Med 2016;375:1457-67.

Indicaciones para disminuir riesgo de enfermedad cardiovascular...



Factores de riesgo para cardiotoxicidad

- Edad >65 años y niños
- Tratamiento previo con drogas cardiotoxícas
- FEVI <55
- Cardiopatía preexistente
- Radiación en mediastino
- Quimioterapia a usar
- Quimioterapia asociada
- Dosis acumulada

El cardiólogo debe conocer si el objetivo es curación o paliación, anticipar el pronóstico y el potencial beneficio de la quimioterapia para asistir al oncólogo en términos de riesgo.

Frente al paciente oncológico: Escenarios posibles

Adyuvancia

- Pacientes operados
- Sin evidencia de enfermedad
- Objetivo: disminuir riesgo de recaída
- Curación

Neoadyuvancia

- Enfermedad localmente avanzada
- Objetivos:
 - Facilitar cirugía
 - Inicio precoz tratamiento sistémico

Paliación

- Enfermedad avanzada
- Tratamiento no curativo
- Objetivo:
 - Calidad de vida
 - Sobrevida

Qué significa cardiotoxicidad?

- Deficiones múltiples
 - Cambios en la fracción de eyección y desarrollo de síntomas de insuficiencia cardíaca
 - La disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos se define como:
 - Reducción de FEVI > 10% respecto al basal con FEVI limite inferior normal
 - Limite inferior 53% (Soc. America de Ecocardiografia, Asociacion Europea de Imagen Cardiovascular)
 - Elevación de troponinas y/o disminución de SLG>15% con FEVI normal identifica pacientes con daño estructural asintomático.

Lo que las drogas oncológicas le hacen al corazón

Los tratamientos oncológicos afectan algo más que la función ventricular en reposo...

Scores de RCV para pacientes con Cáncer

FACTORES DE RIESGO RELACIONADO CON LA MEDICACIÓN (FRM)

ALTO (SCORE DE RIESGO 4): ANTRACICLINAS, TRASTUZUMAB, IFOSFAMIDE, CICLOFOSFAMIDA, CLOFARABINE

INTERMEDIO (SCORE DE RIESGO 2): DOCETAXEL, PERTUZUMAB, SUNITIMIB, SORAFENIB

BAJO (SCORE DE RIESGO 1): BEVACIZUMAB, IMATINIB, LAPATINIB, DASATINIB

RARO (SCORE DE RIESGO 0): ETOPOSIDO, RITUXIMAB, TALIDOMIDA

FACTORES DE RIESGO RELACIONADO CON EL PACIENTE (FRP)

EDAD (BIMODAL) < 15 O > 65 AÑOS
SEXO FEMENINO
HTA – DBT – ANT DE INSUFICIENCIA CARDÍACA
ENFERMEDAD CORONARIA-STROKE-EVP
TTO PREVIO CON ANTRACICLINAS
TTO PREVIO CON RADIOTERAPIA

SCORE DE RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD: FRM + FRP

SCORE >6: MUY ALTO RIESGO

SCORE 5 - 6: ALTO RIESGO

SCORE 3- 4 : INTERMEDIO RIESGO

SCORE 1- 2 : BAJO RIESGO

SCORE 0: MUY BAJO RIESGO

	ECOCARDIOGRAMA					EKG	THS
	ANTES	FINAL	3 M	6 M	12 M		
SCORE >6: MUY ALTO RIESGO	X	X	X	X	X	X	X
SCORE 5 - 6: ALTO RIESGO	X	X	X	X	X	X	X
SCORE 3- 4 : INTERMEDIO RIESGO	X	X	X	X		X	X
SCORE 1- 2 : BAJO RIESGO	X	X				X	X
SCORE 0: MUY BAJO RIESGO	no	no	no	no	no	no	no

Figura 3 Adaptada de "Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology" Mayo Clin Proc. 2014 (ref 8)

	IECA	BB	ARAII	ESTATINAS
SCORE >6: MUY ALTO RIESGO	X	X	X	X
SCORE 5 - 6: ALTO RIESGO	X	X	X	X
SCORE 3- 4 : INTERMEDIO RIESGO	?	?	?	?
SCORE 1- 2 : BAJO RIESGO	NO	NO	NO	NO
SCORE 0: MUY BAJO RIESGO	NO	NO	NO	NO

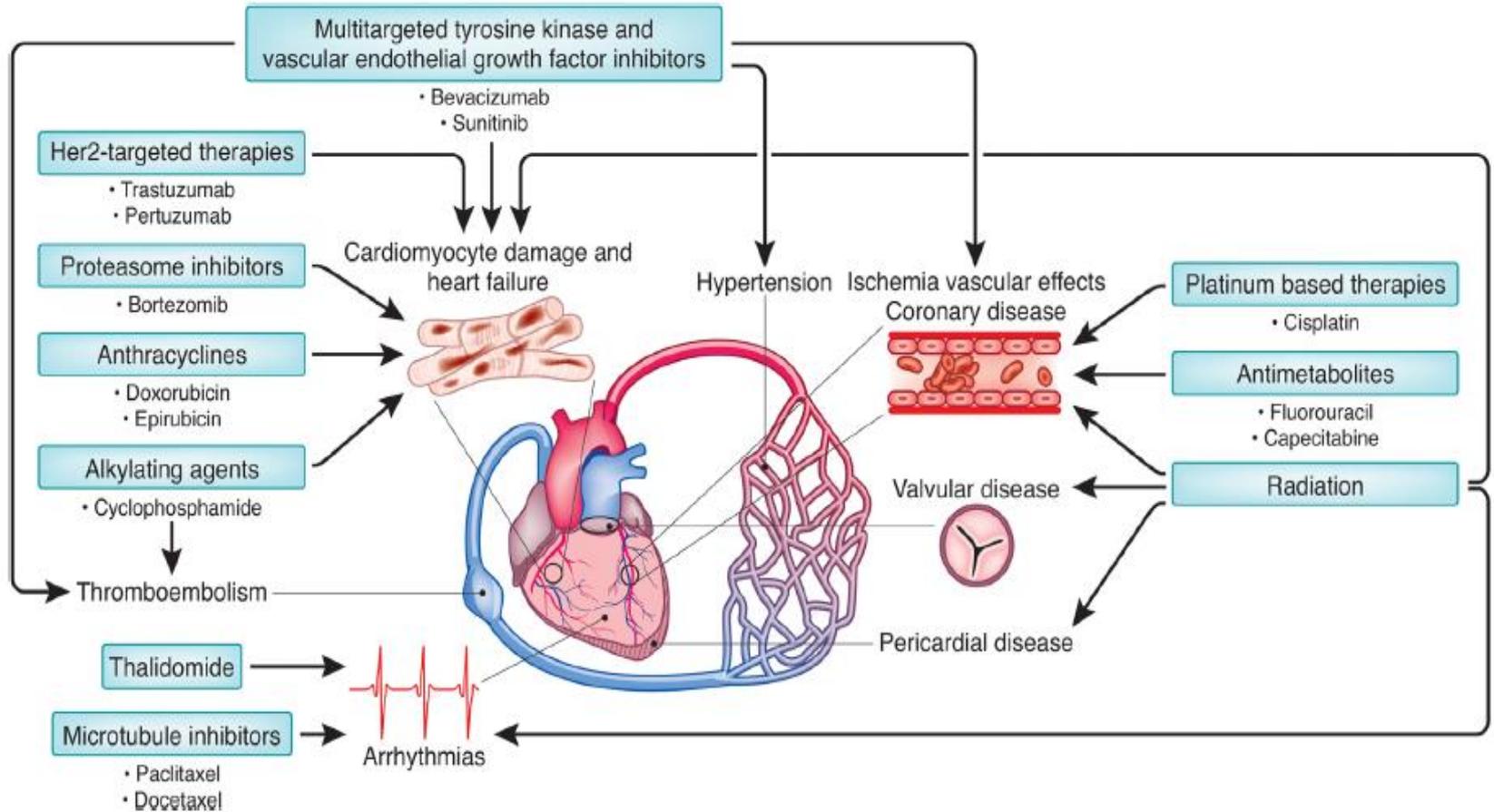
Figura 4 Adaptada de "Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology" Mayo Clin Proc. 2014 (ref 8)

Figura 2 Adaptada de "Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology

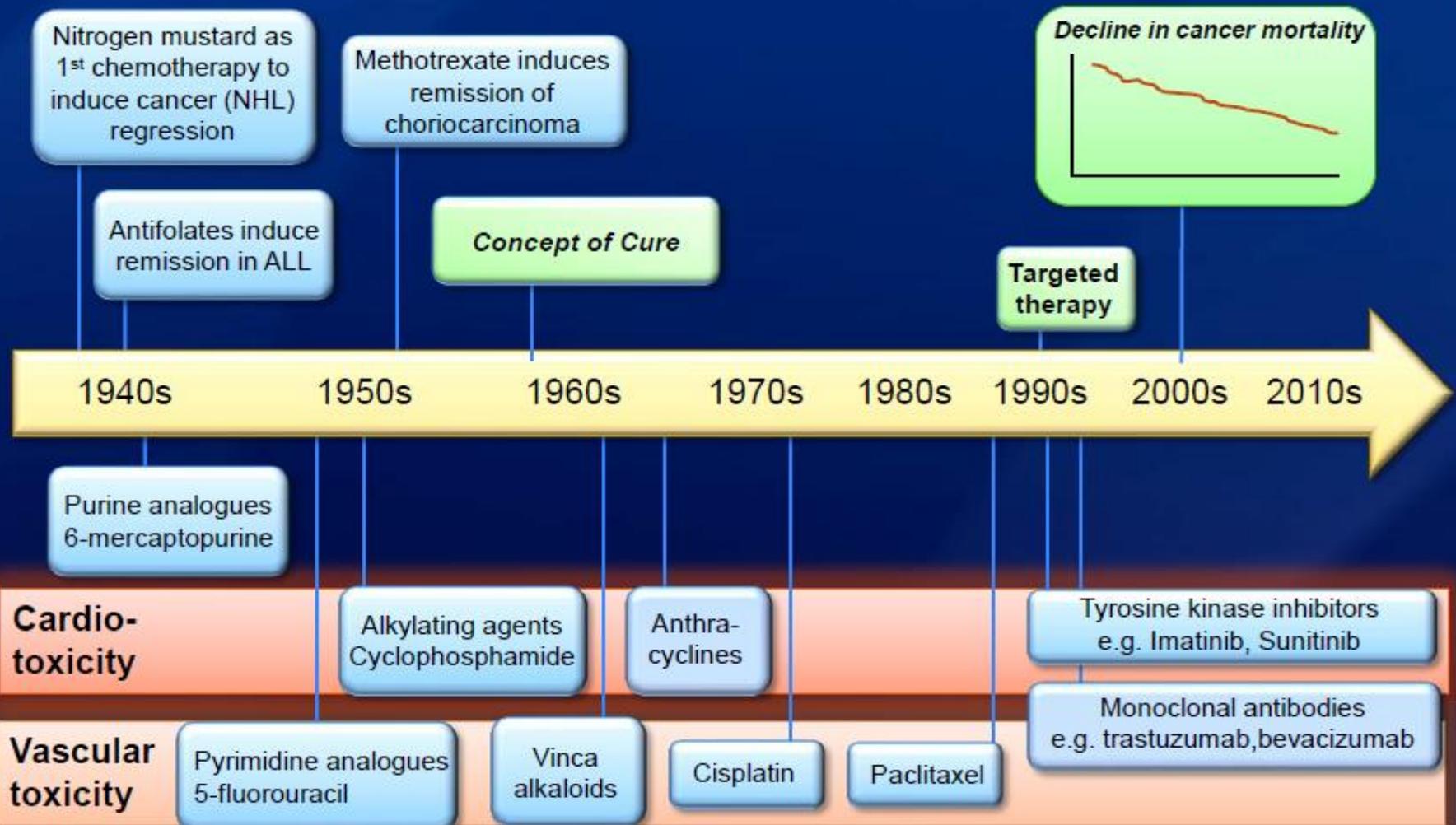
Complicaciones cardiovasculares de los tratamientos antitumorales

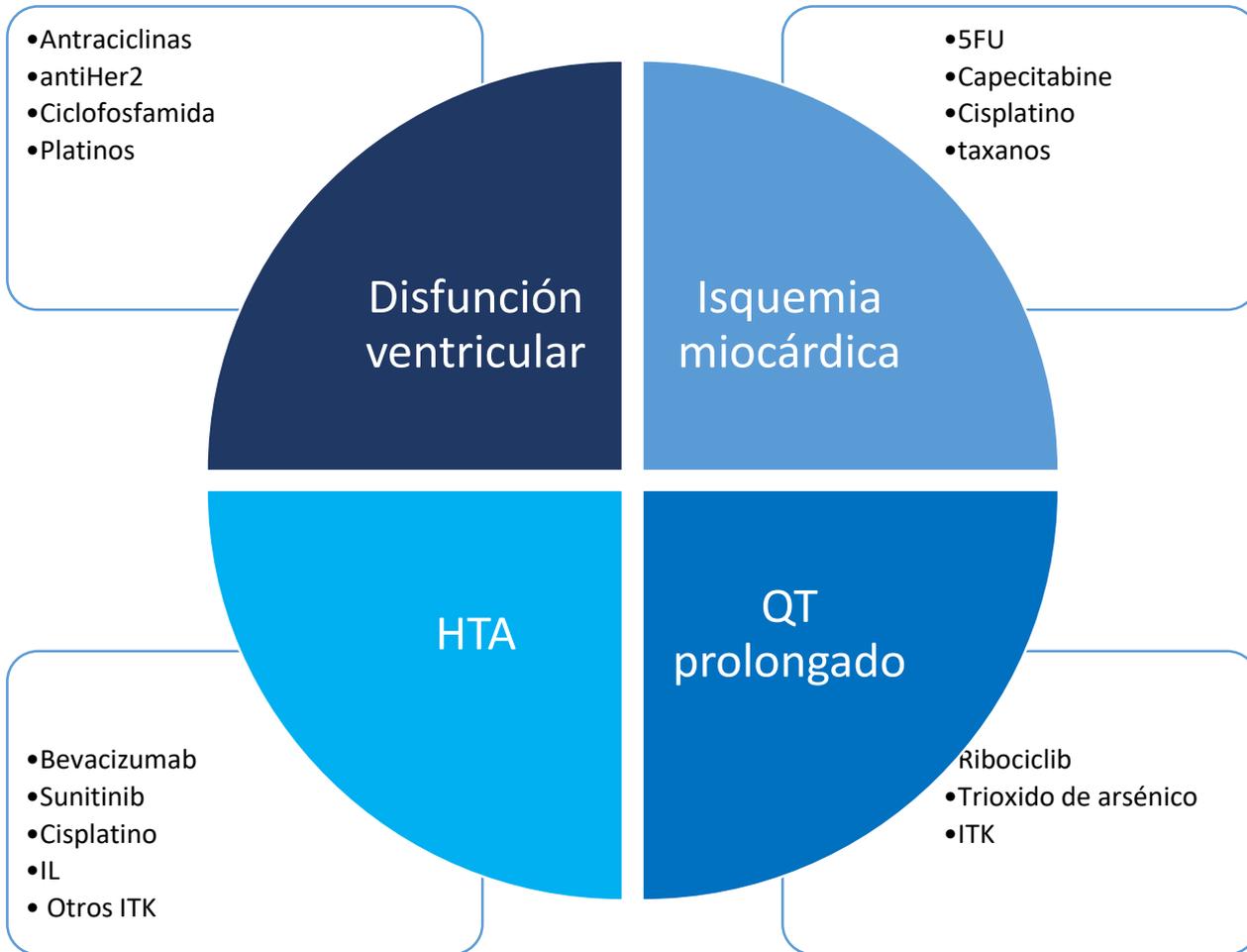
- Disfunción miocárdica e Insuficiencia cardíaca
- Cardiopatía isquémica
- HTA
- Arritmias especialmente las relacionadas con prolongación de QT
- Miocarditis y pericarditis
- Valvulopatías
- Enfermedad tromboembólica
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad vascular periférica

Cardiotoxicidad es más que disfunción ventricular en reposo



Chemotherapy and Cardiotoxicity





Disfunción ventricular: tipos de toxicidad

Tipo de toxicidad	Dosis acumulada	Reversible	Mecanismo	Drogas
Tipo 1	SI	NO	Muerte celular	Doxorrubicina Epirubicina Idarrubicina daunorrubicina Mitoxantrona Ciclofosfamida Mitomicina Cisplatino
Tipo 2	NO	SI	Disfunción celular	Trastuzumab Sunitinib Lapatinib Bevacizumab

Disfunción ventricular izq - Insuficiencia cardíaca

Caída de FEVI de al menos 5% hasta caer por debajo de 53% con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca
Caída del 10% del basal y por debajo de 53% sin signos ni síntomas

- En presencia de IC seguir algoritmos de tratamiento convencionales y descartar cardiopatía isquémica.
- El tratamiento con BB e IECA en FEVI baja, sintomática o no, evita la IC clínica y remodelado ventricular.
- Elevación de troponinas y/o disminución de SLG > 15% con FEVI normal identifica pacientes con daño estructural asintomático.
- Drogas clave: antraciclinas y trastuzumab.
- Otras: ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, taxanos.

Riesgo potencial de insuficiencia cardíaca

Droga	Incidencia %	Droga	Incidencia %
Doxorubicina	2-48	Pertuzumab	<1,5
Epirubicina	1-3,3	Lapatinib	<1
Doxo liposomal	2	Sunitinib	2,7-19
Ciclofosfamida	7-28	Sorafenib	4-8
Ifosfamida	17	Pazopanib	7-11
Docetaxel	2-13	Imatinib	<3
Paclitaxel	<1	Everolimus	<1
Bevacizumab	1,6-4	Temsirolimus	<1
Trastuzumab	1,7-20		

Ranking de cardiotoxicidad

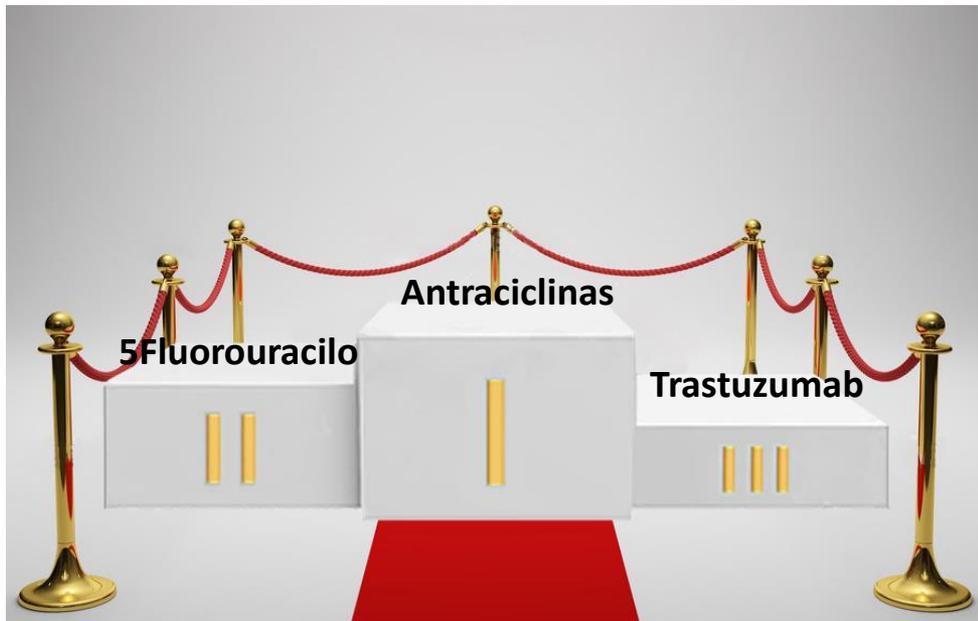


TABLA DE POSICIONES

Antraciclinas
Fluoropirimidinas
Trastuzumab

Antiangiogénicos

ITK

Platinos

Taxanos

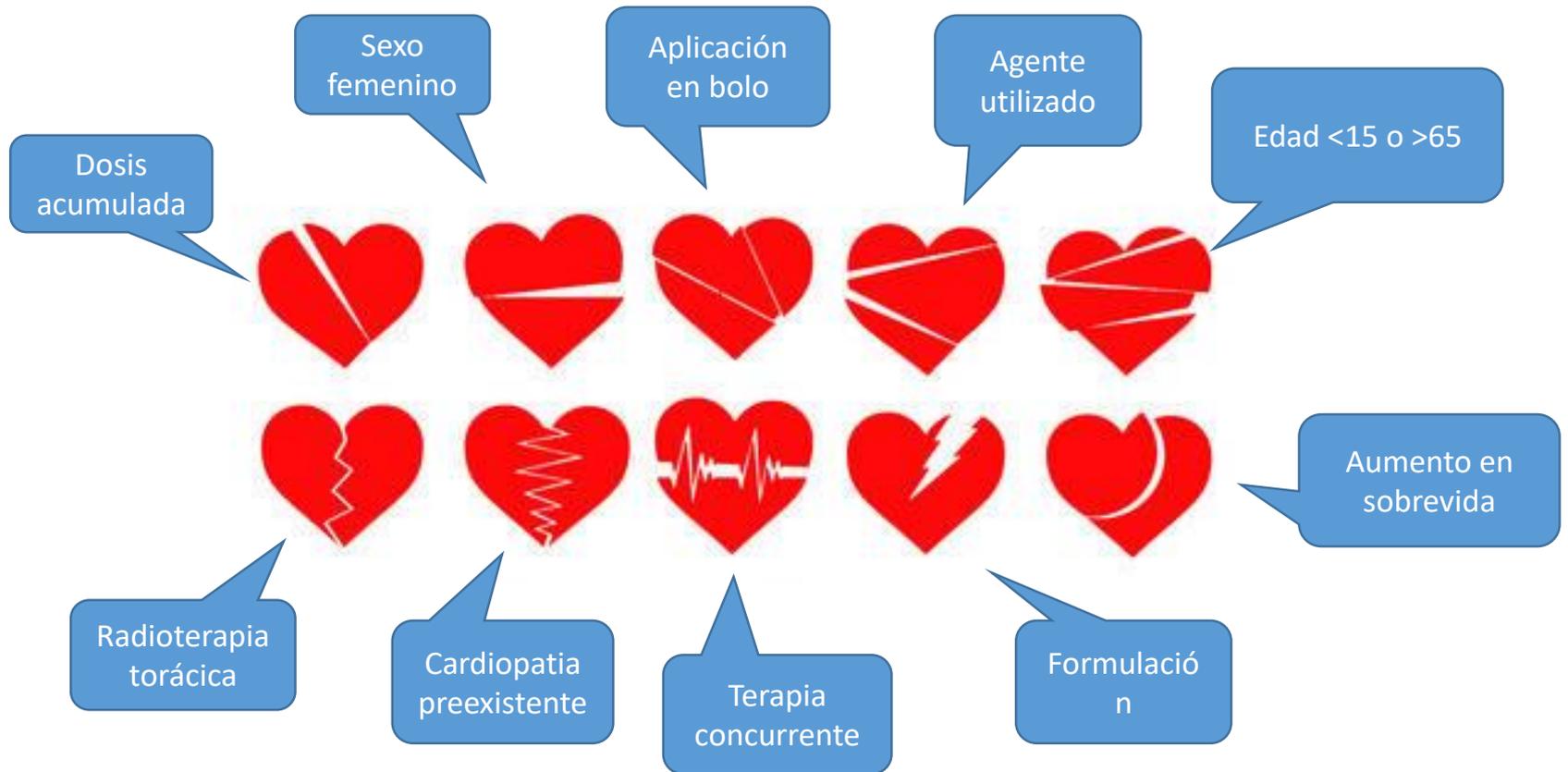
Ciclofosfamida

Hormonoterapia

Antraciclinas

- Una de las drogas más eficaces por más de 50 años.
- Actúa sobre el ADN por intercalación, radicales libres e inhibición de la topoisomerasa II.
- Insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda ocurren entre un 5 y 23% de los pacientes.
- Pacientes pediátricos tratados con antraciclinas tienen riesgo **x15** de insuficiencia cardíaca.
- La toxicidad es función de la dosis acumulada y es dosis limitante
 - A 400 mg/m² 5% de riesgo de insuficiencia cardíaca
 - A 700 mg/m² el riesgo es de 23%
- Formulación liposomal disminuye el riesgo

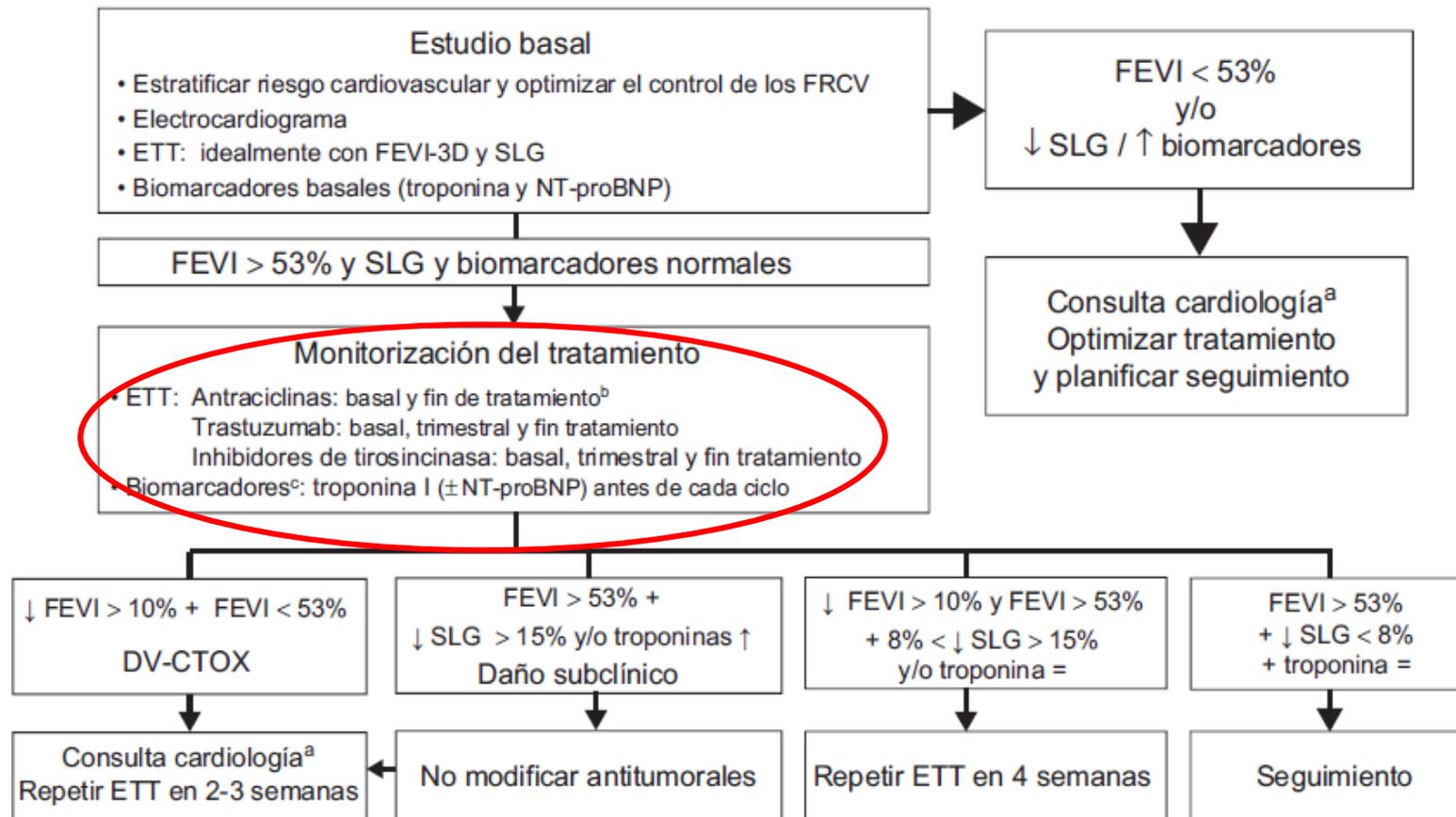
Antraciclinas: factores de riesgo



Antraciclinas: insuficiencia cardíaca

Cardiotoxicidad		Tiempo a la aparición	evolución	Presentación
Aguda		Inmediata después de la infusión	Reversible	Arritmias SV Disfuncion VI transitoria Cambios ECG Pericarditis-miocarditis
Crónica	Temprana	Efectos dentro del primer año de tratamiento	Función potencialmente recuperable con tto precoz.	Insuficiencia cardíaca sintomática
	Tardía	Luego de años, mediana de 7 años	Irreversible Dosis acumulada dependiente	Declinación progresiva de FEVI. Miocardiopatía dilatada no isquémica

Monitoreo de pacientes con riesgo de disfunción ventricular secundaria



Cardiopatía isquémica

- Los fármacos asociados a isquemia aguda son 5FU y capecitabine.
- No hay recomendaciones de profilaxis.
- Evitar administrar 5FU en mas de 3 hs y su asociación con cisplatino
- Otras drogas a vigilar:
 - Etoposido
 - Bleomicina
 - Bevacizumab
 - Sorafenib
 - Taxanos

Enfermedad coronaria y tratamiento antitumoral

Agente	Mecanismo Fisiopatológico	Riesgo de enfermedad coronario y síndrome coronario agudo
Fluoropirimidinas (5FU, capecitabine, gemcitabine)	Injuria endotelial Vasoespasmó	Hasta 18% de isquemia Hasta 7-10% isquemia silente
Platinos (cisplatino, oxaliplatino)	Estado procoagulante Trombosis arterial	Riesgo absoluto a 20 años de hasta 8% luego de cáncer de testículo 2% riesgo de trombosis arterial
Inhibidores VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	Estado procoagulante Trombosis arterial Injuria endotelial	Riesgo de trombosis arterial: Bevacizumab 3.8% Sorafenib 1.7% Sunitinib 1.4%
Radioterapia	Injuria endotelial Trombosis	2-7x riesgo relativo de infarto 10% incidencia de eventos coronarios a 30 años

5FU

- 3er agente quimioterápico más usado
- 2da causa de cardiotoxicidad
- Toxicidad poco común pero potencialmente letal
- Manifestaciones
 - Angina 45%
 - IAM 22%
 - Arritmias 23%
 - EAP 5%
 - Pericarditis 1.4%

5FU

- Mecanismo

VASOESPASMO

- Por eco disminución FEVI y aquinesia global sin correspondencia con distribución de arterias coronarias
- Vasodilatadores no previenen consistentemente
- Efecto trombogénico por injuria endotelial?
- Efecto toxico miocárdico directo?

5FU

- Usos:
 - Mama, esófago, estomago, colon, recto, ano, cabeza y cuello, piel, etc
- Incidencia cardiotoxicidad 8% (1-19%)
- Factores de riesgo
 - Forma de administración
 - Uso concurrente con cisplatino o antraciclinas
 - Uso con radioterapia
 - Cardiopatía previa

Manejo de toxicidad por 5FU

Tratamiento de cardiotoxicidad	Rechallenge
aguda por	
INTERRUM	CUIDADO CON IAM PREVIO!!!! agonistas 24 hs después de la
Nitratos y	RECURRENCIA DE 80-100% farmaco
Monitoriz	MORTALIDAD DE HASTA 18% con ECG
Enzimas, internación UCO	

Trastuzumab y terapias antiHer2

- Anticuerpo monoclonal que bloquea a activación del receptor de EGF Her2.
- Inhibe la fosforilación y la señalización intracelular de sobrevida y proliferación.
- En cáncer de mama metastásico mejora OS de 20.3 a 25.1 meses.
- En tumores tempranos disminuye 9.5% riesgo de recidiva y 3% la mortalidad.
- 2.1% riesgo de disminución de FEVI, que resuelve con la suspensión.
- Mecanismo desconocido. Se postula alteración de la vía neuregulina-Her2 que sería crítica para homeostasis y crecimiento de miocardiocitos.

Trastuzumab y antiHer2

- Nuevas drogas tendrían mínima toxicidad cardíaca
 - Lapatinib
 - Pertuzumab
- Estándar: monitoreo frecuente de función cardíaca durante el tratamiento
- Consenso canadiense
 - Evaluación de FEVI cada 3 meses durante tratamiento
 - Inicial tratamiento con FEVI < 40%
 - Considerar tratamiento con caída > 10 puntos de línea de base con FEVI < 50%
- La discontinuidad o suspensión por 4-8 semanas puede revertir la disfunción sistólica con el inicio de IECA y BB.
- Rechallenge con FEVI > 50% es recomendable.

HTA Y cáncer

- La HTA afecta a uno de cada 3 adultos. Contribuye a una de cada 7 muertes y a casi la mitad de las muertes por enfermedad cardiovascular.
- La incidencia de cáncer en Argentina es 143 muertes/100.000 habitantes, la HTA es un diagnóstico común en esta población con implicancias en el tratamiento y en el pronóstico a largo plazo.
- HTA es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer.
- La prevalencia de HTA es similar a la población general al diagnóstico pero aumenta hasta un 37% durante el tratamiento, especialmente en los que reciben quimioterapia.
- El aumento de la prevalencia se debe en parte al mecanismo de acción de los antineoplásicos

Definición de HTA en ensayos clínicos

Clasificación de PA normal e hipertensión

Clasificación de hipertensión asociada a la inestabilidad del factor de crecimiento endotelial (VEGF) según los Criterios de Terminología para efectos adversos. CTCE v4

Categoría	sistólica	diastólica	Clasificación
PA normal	<130	y/o <80	PA sistólica 120-139 mmHg o diastólica 80-89 mmHg
PA limítrofe	130-139	y/o 80-89	PA sistólica 140-159 mmHg o diastólica 90-99 mmHg; intervención médica indicada; recurrente por más de 24 hs.; aumento de PA sistólica o >140-90 si antes no había HTA. Monoterapia indicada.
Hipertensión	≥140	y/o ≥90	HTA nivel 1: PA sistólica ≥140-159 mmHg o diastólica ≥90-109 mmHg. Tto médico indicado. Monoterapia o combinación de una droga.
HTA nivel 1	140-159	y/o 90-109	HTA nivel 2: PA sistólica ≥160-179 mmHg o diastólica ≥100-109 mmHg. Tto médico indicado. Monoterapia o combinación de una droga.
HTA nivel 2	160-179	y/o 100-109	HTA nivel 3: PA sistólica ≥180 mmHg o diastólica ≥110 mmHg. Tto médico indicado. Monoterapia o combinación de una droga.
HTA nivel 3	≥180	y/o ≥110	HTA sistólica aislada: PA sistólica ≥140 mmHg y diastólica <90 mmHg. Tto médico indicado. Monoterapia o combinación de una droga.
HTA sistólica aislada	≥140	y <90	5 Muerte

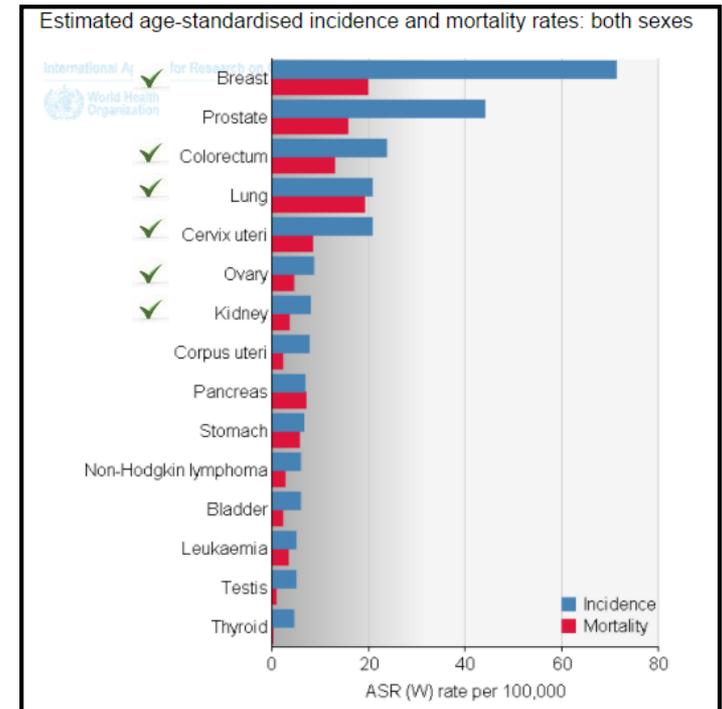
Consenso SAHA, FAC, SAC
 REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA / VOL 86 Suplemento 2 / AGOSTO 2018

Pacientes jóvenes de bajo riesgo pueden sufrir aumento de PA diastólica ≥ 20 mmHg sin pasar de 140/90. Están expuestos a crisis hipertensivas. Iniciar tratamiento???

Las diferencias entre grados y estadios, aún en las últimas clasificaciones, pueden complicar la interpretación de los datos de los ensayos clínicos de antineoplásicos.

Usos de antiangiogénicos

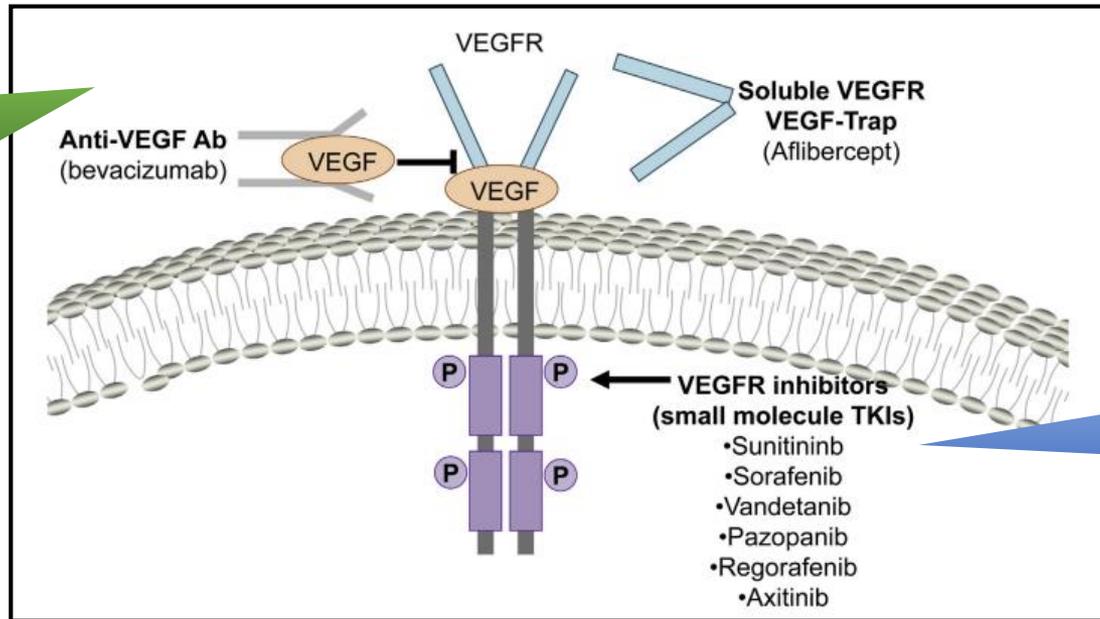
Inhibidor VEGF o multi kinasa	Blanco terapéutico	Indicaciones según FDA	Incidencia de HTA (todos los grados)	Incidencia de HTA grado 3-4
Bevacizumab	VEGF	Cáncer de cervix, colorrectal, glioblastoma, pulmón, ovario, riñón	22-24%	8%
Sunitinib	PDGFR, VEGFR, KIT, FLT3, CSR, RET	GIST, tumor neuroendocrino de páncreas, cáncer renal	15-34%	7%
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3, RET	Cáncer hepatocelular, renal, tiroideo	17-29%	4-11%
Axitinib	VEGFR	Cáncer renal	40%	11-13%
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT, Itk, Lck,	Cáncer renal, sarcoma de partes blandas	36-46%	4-7%
Cediranib	VEGFR	En estudio	67%	43%
Regorafenib	VEGFR, FRFR, PDGFR, KIT, REF, BRAF	Cáncer colorrectal, GIST	28-48%	7-22.5%
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR, KIT, TRKB, FLT3, AXL, TIE2	Cáncer de tiroides	32-37%	8-15%



Indicados en 6 de los 7 tumores con mayor incidencia en Argentina

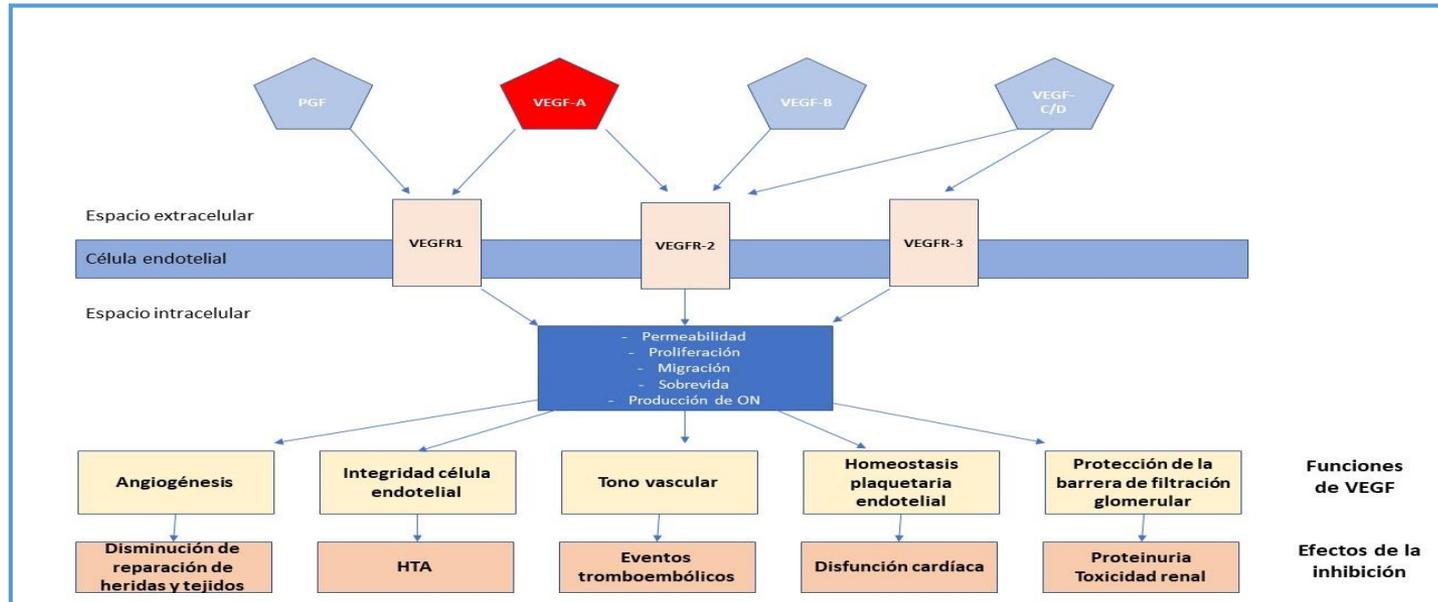
Sitios de acción de antiangiogénicos

MAB
Anticuerpos
monoclonales
Acción extracelular
(ligando-receptor)
Vía endovenosa



IB
Inhibidores de
quinásas
Pequeñas moléculas
Acción intracelular
Vía oral

Terapia antiangiogénica



La inhibición de VEGF es una estrategia para inactivar la angiogénesis.

Los antiangiogénicos bloquean la vía VEGF-VEGFR inhibiendo la cascada de señalización necesaria para el crecimiento vascular.

Tienen múltiples aplicaciones. Sin embargo su uso se ha asociado a desarrollo de HTA como evento adverso.

Meta-analisis Amit.

Eventos adversos de Bevacizumab \geq G2

	RR	95% CI	p
Adverse events > G2	1.2	(1.15–1.24)	< 0.00001
Proteinuria	7.08	(4.54–11.04)	< 0.00001
Hypertension	4.96	(3.82–6.44)	< 0.00001
Haemorrhage	1.34	(1.02–1.76)	0.28
Venous thromboembolic events	1.07	(0.9–1.27)	0.1
Arterial ischaemic events	1.32	(0.98–1.78)	0.13
GI perforation	2.3	(1.34–3.95)	0.66
Fatal events	1.48	(1.11–1.98)	0.02
Fatal pulmonary haemorrhage (lung cancer studies)	5.65	(1.26–25.26)	0.02

Oncology in clinical practice 2016, Vol. 12, No. 4

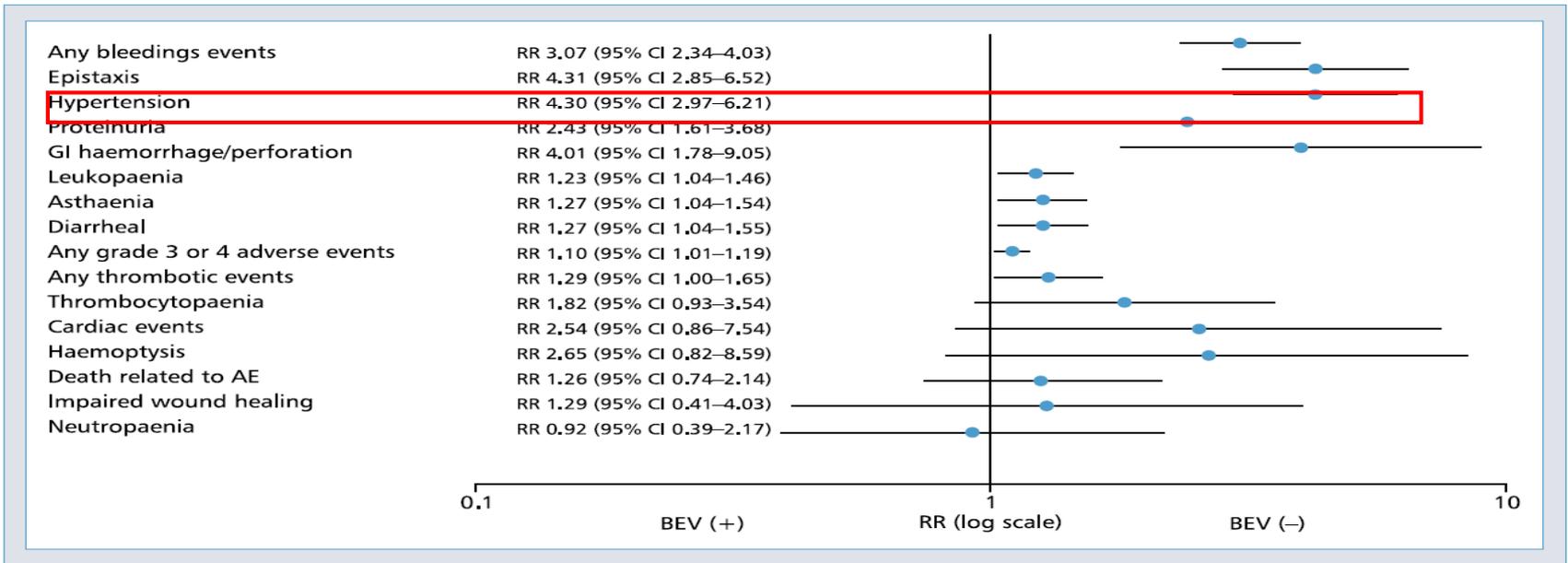
Amit 2013

n=11500

RR 4,96

Meta-análisis Geiger-Grisch et al. 2010

HTA es la toxicidad cardiovascular
predominante



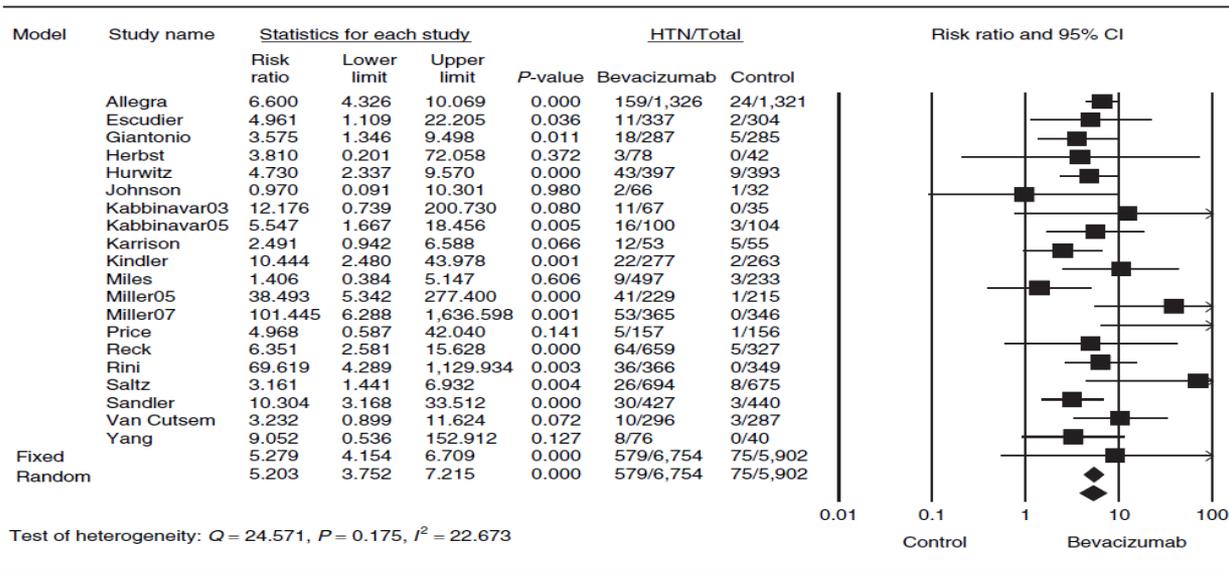
Geiger-Grisch 2010

n=6500

RR 4,3

Increased Risk of High-Grade Hypertension With Bevacizumab in Cancer Patients: A Meta-Analysis

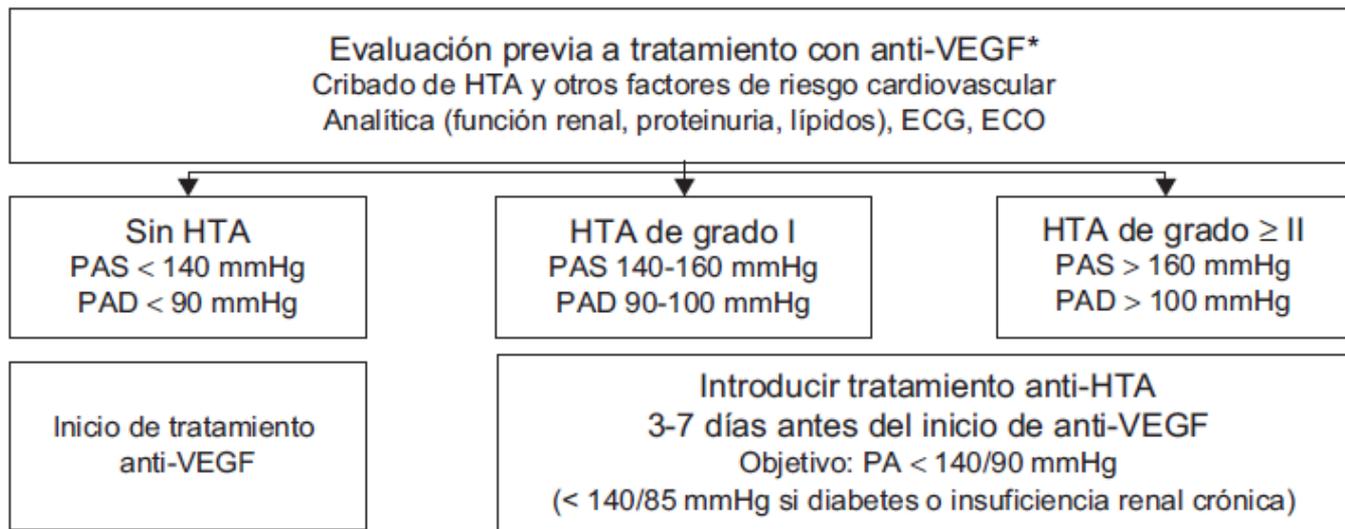
Vishal Ranpura¹, Bhargava Pulipati², David Chu³, Xiaolei Zhu⁴ and Shenhong Wu⁵



Meta Analysis

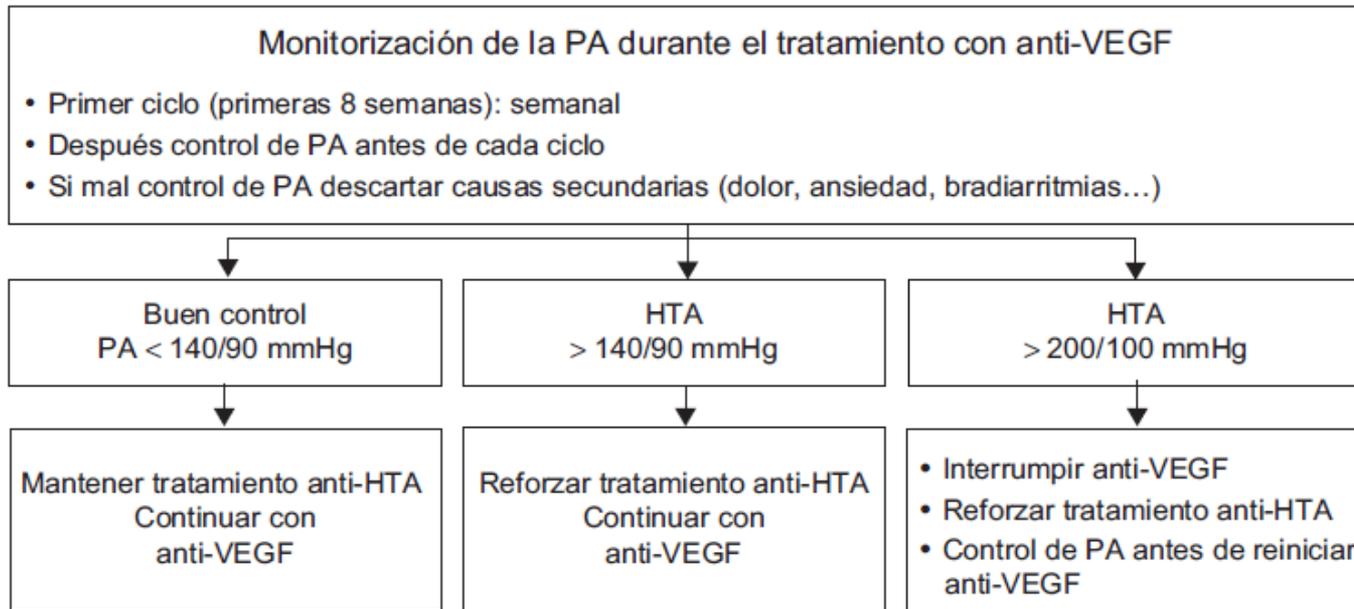
12656 pacientes
 Incidencia de HTA (todos los grados) 23.6%
 RR HTA G3-4 5.28

HTA: Evaluación pretratamiento con antiangiogénicos



Evitar inotrópicos negativos y potenciar el uso de fármacos cardioprotectores (IECA, ARA-II, BB) para el control de la HTA, por el riesgo asociado de IC

HTA: monitoreo durante antiVEGF



Tratamiento HTA

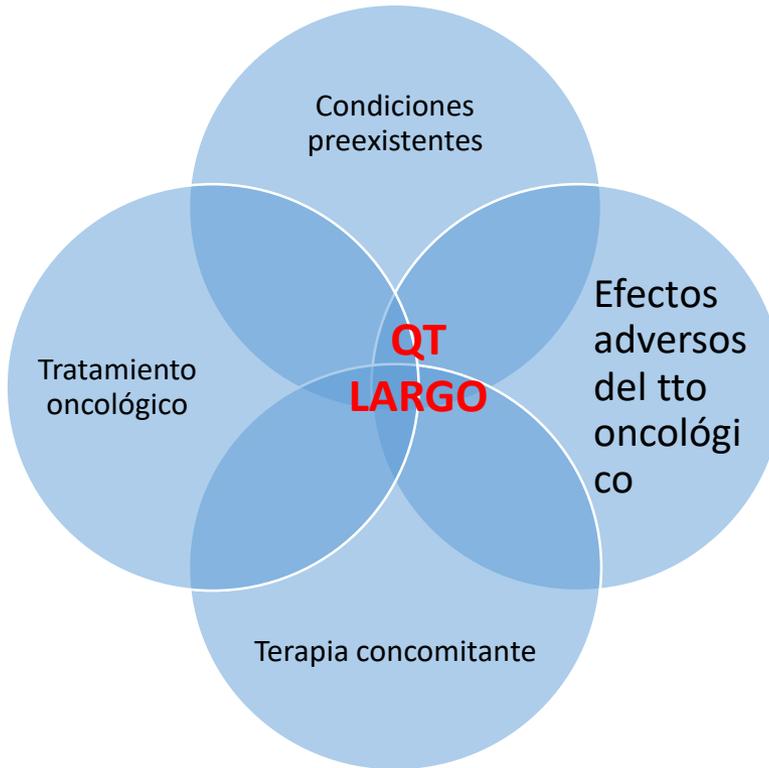
- Los IECA, ARA II y los BB son los fármacos de primera línea, pues presentan un perfil de protección frente a la aparición de IC.
- En caso de mal control, se recomienda agregar amlodipina y antialdosterónicos.
- Las tiazidas deben ser usadas con precaución por el riesgo de hipopotasemia y prolongación del QTc.
- Es desaconsejable el uso de inotrópicos negativos (diltiazem y verapamilo), por el riesgo de IC y las interacciones farmacológicas (inhibidores del citocromo p450: aumentan la concentración de sorafenib).

Arritmias y prolongación de QT

- Una nueva preocupación!
- Por qué preocupa el QT prolongado?
 - Cada 10 ms aumenta el riesgo de TdP 5-7%
 - QTc>540 tiene un riesgo entre 63-97% respecto a 440

Considerar de alto riesgo un QTc>500 ms o QTc> 60 ms respecto del basal

Causas de QT prolongado



ITK

Sunitinib
Sorafenib

BCR-ABL inhibidores

Dasatinib
Nilotinib
Vandetanib

Inhibidores de histona deacetilasa

Vorinostat

antiHer2

Lapatinib

Miscelanea

Trióxido de arsénico

Inhibidores de ciclinas

Ribociclib

Edad avanzada
Sexo femenino
Hipotiroidismo
QT largo congénito
Isquemia cardíaca
Bradicardia
Disfunción VI

Hipocalcemia
Hipomagnesemia
Hipocalemia
Nauseas, vómitos
Diarrea
Deshidratación
Desnutrición

Ondansetron
Granisetron

Ribociclib

Evaluación ECG previo al inicio del tto, al día 14, al iniciar 2do ciclo, y luego según indicación clínica

ECG con QTcF	Acción
>480 ms	1- interrumpir tratamiento 2- si el qt baja a <481ms reanudar 3- si reaparece >481, suspender, esperar que normalice y bajar dosis un escalón
>500 ms	Si el QTcF>500 en 2 ECG distintos, suspender hasta que sea <481 y reanudar a dosis un escalón menor Si el QTcF es >500 o se ha prolongado mas de 60 ms y se observa taquicardia helicoidal o TV polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave retirar ribociclib inmediatamente

Radioterapia torácica por cáncer de mama

- Radioterapia adyuvante en cáncer de mama mejora significativamente la sobrevida.
- Grandes poblaciones de sobrevivientes expuestas a complicaciones tardías del tratamiento
- La RT tiene efectos a largo plazo en sobrevida con latencia de 10-20 años
- El riesgo depende del volumen cardíaco irradiado y de la dosis
- Todas las estructuras del corazón pueden dañarse con dosis suficientemente elevadas
- Según un meta análisis, el riesgo de mortalidad por cardiopatía es un 27% superior en pacientes irradiadas vs no irradiadas

- Toxicidad aguda: pericarditis
- Toxicidad a largo plazo: enfermedad pericárdica crónica, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, enfermedad valvular, anomalías de conducción.
- Pueden manifestarse años o décadas después del tratamiento.

Factores de riesgo para cardiotoxicidad por tratamientos oncológicos



Doxorubicina > 250 mg/m² o epirubicina > 600 mg/m²

Radioterapia torácica > 30 Gy con el corazón en el área de irradiación

Bajas dosis de antraciclinas + baja dosis de radioterapia torácica con el corazón en el campo de irradiación

Uso secuencial de doxorubicina y trastuzumab

Bajas dosis de antraciclinas o trastuzumab y alguna de las siguientes:

1. Edad >60
2. 2 o mas factores de riesgo cardiovasculares (HTA, DBT, obesidad, tabaquismo)
3. Enfermedad cardiovascular preexistente (FEVI 50-55%, infarto de miocardio o valvulopatía > moderada)

Radioterapia y Cáncer de Mama



Beneficios

Riesgos

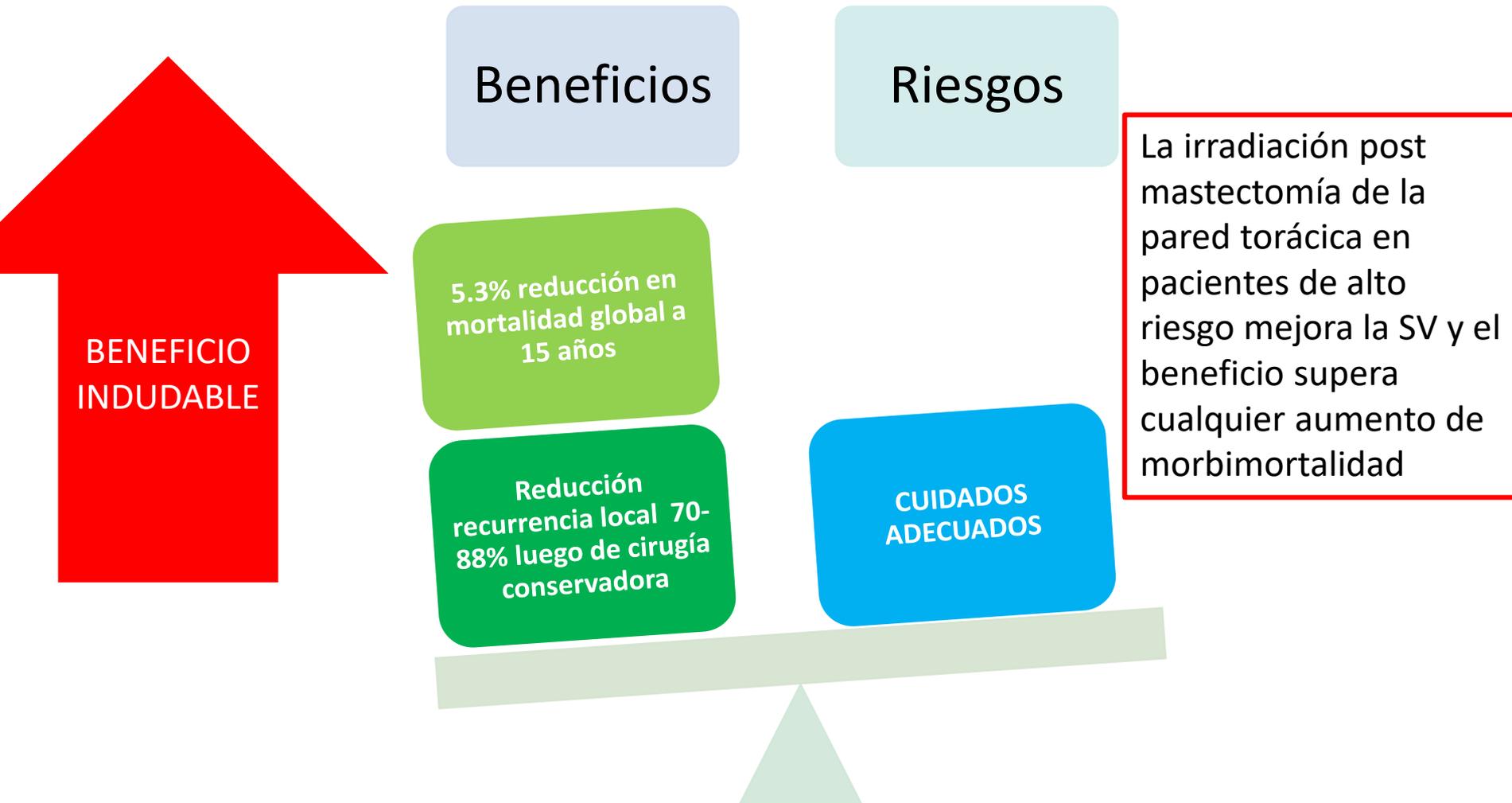
5.3% reducción en mortalidad global a 15 años

Toxidad tardía difícil de evaluar por escaso seguimiento a largo plazo

Reducción recurrencia local 70-88% luego de cirugía conservadora

Riesgo relativo 1.3 para mortalidad por cardiopatía en pacientes irradiadas

Radioterapia y Cáncer de Mama



Fisiopatología

- Daños a vasos sanguíneos por radicales de O₂
- Cambios inflamatorios secundarios a fibrosis
- Liberación de citoquinas (FGF, PDGF, TGF β , etc)
- Fibrosis difusas en el intersticio miocárdico
- Estenosis de lumen capilares por depósitos de colágeno y proliferación de células endoteliales
- Daño endotelial
- Proceso aterosclerótico acelerado
- Daño directo sobre arterias coronarias

Factores de riesgo para cardiotoxicidad por RT

- Dosis superiores a 30 Gy
- Dosis por fracción >2Gy
- Tipo de fuente de RT (cobalto, ALE)
- Técnica (3D, IMRT)
- Volumen de corazón irradiado
- Edad. Mayor riesgo en pacientes jóvenes
- Quimioterapia concurrente
- Factores de riesgo CV asociados

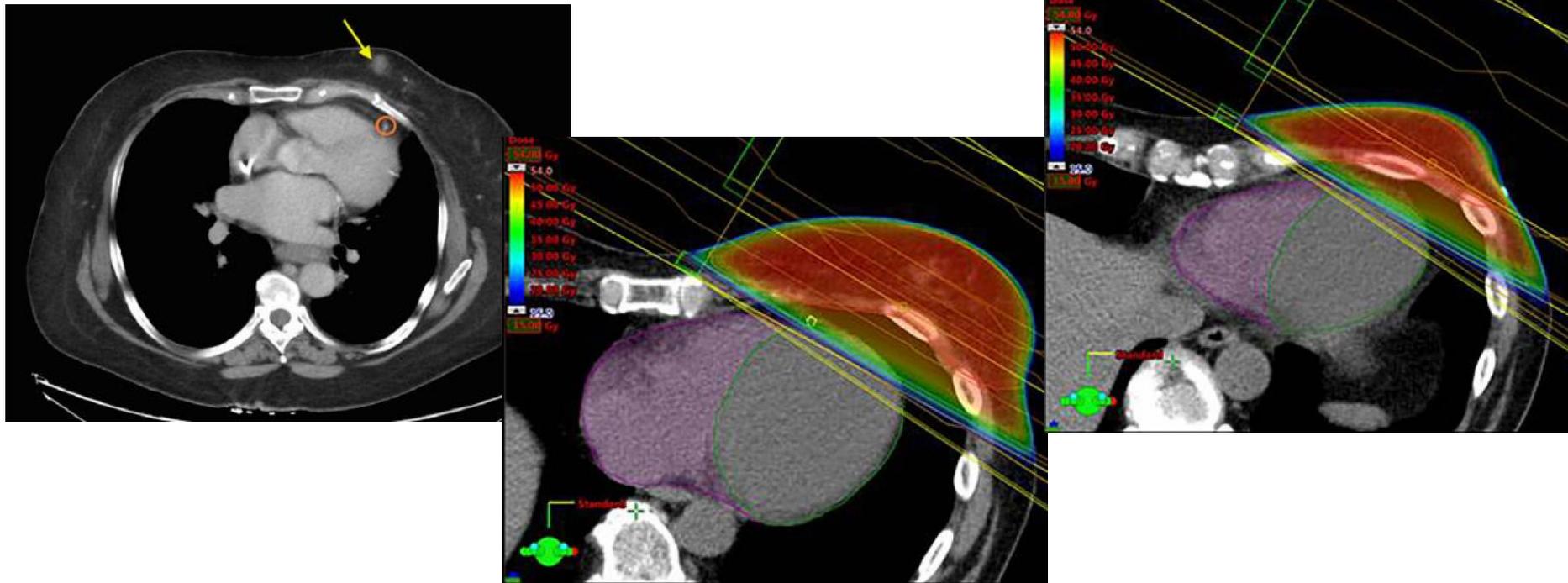
Cardiopatía isquémica y radioterapia

- Riesgo bajo superado por los beneficios
- No hay dosis seguras
- Toxicidad tardía
 - Riesgo de enfermedad coronaria aumenta a partir de los 5 años
 - Cardiopatía isquémica más frecuente en 1ra década post tto
 - Aumento de mortalidad cardíaca más frecuente en 2da década
- La RT de la cadena mamaria interna aumenta el riesgo
- Meta análisis J Am Heart Assoc. 2017;6(5) Epub 2017 May 21
 - 39 estudios, 1200000 pacientes
 - RR de enfermedad coronaria 1.3
 - RR de muerte cardíaca 1.38

Cardiopatía isquémica y radioterapia 2

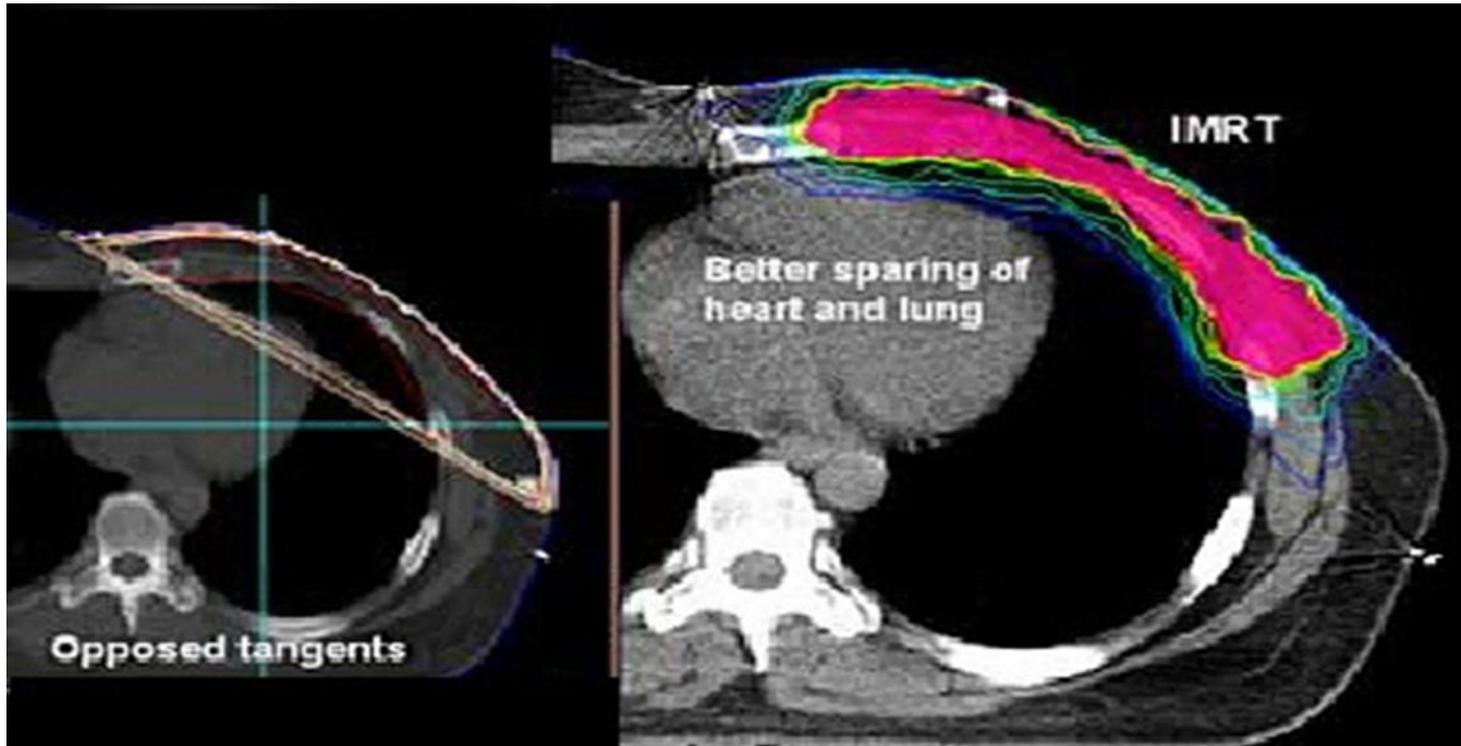
- Mayor riesgo de eventos coronarios mayores después de RT desde los 5 años hasta más de 20
- La dosis media fue de 4.9 Gy siendo mayor en cáncer de mama izquierdo, 6,6 Gy.
- El riesgo relativo aumenta un 7.4% por cada 1Gy de radiación sobre el corazón
- Historia de cardiopatía isquémica previa aumenta el riesgo 6.67 veces.

Enfermedad arterial coronaria y RT



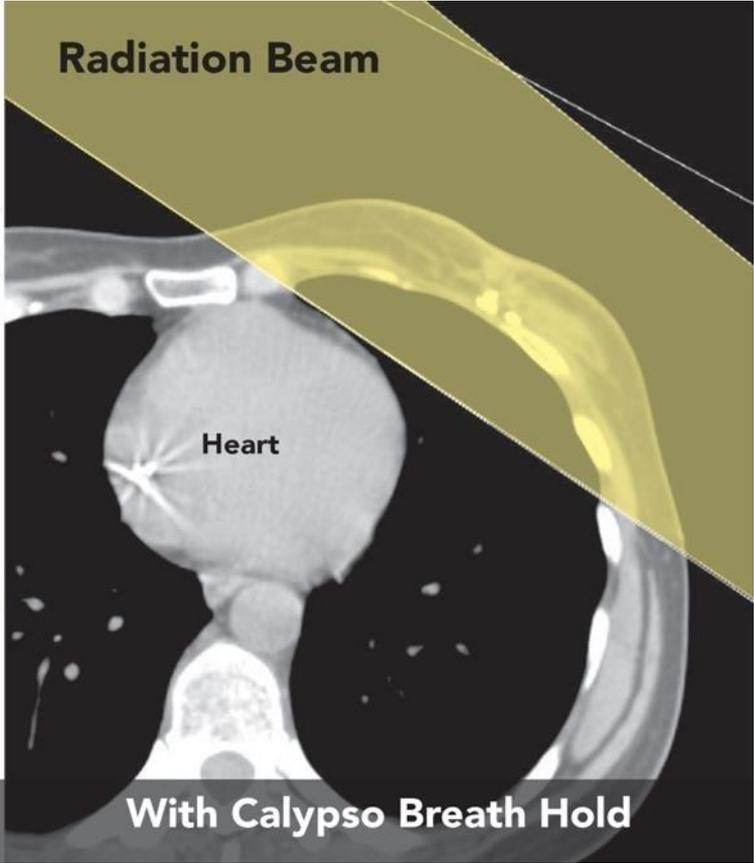
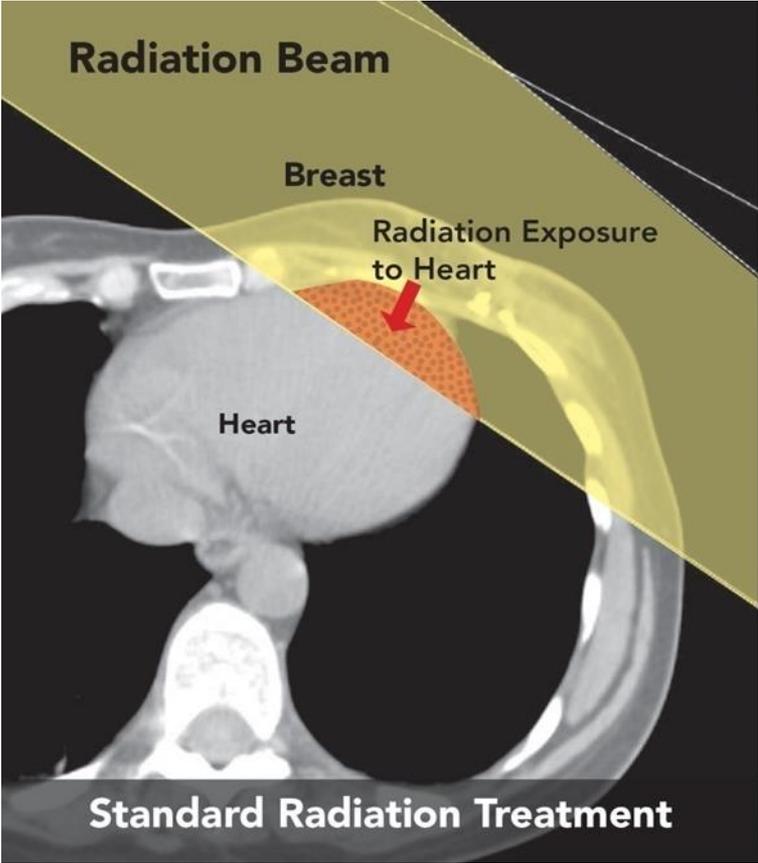
Posición de la DA y su ubicación en el campo de radioterapia

Aumenta 4 a 7 veces el riesgo de estenosis significativa en DA media y distal en pacientes irradiados entre 1970 y 2003



Técnica tridimensional

Técnica intensidad modulada



Cómo mejorar la seguridad de pacientes irradiados?

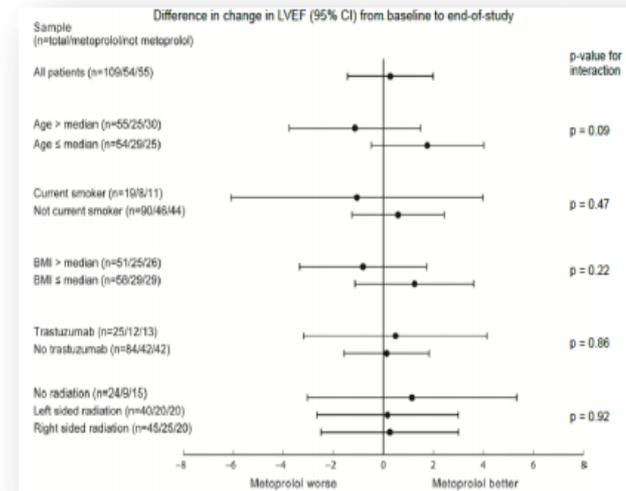
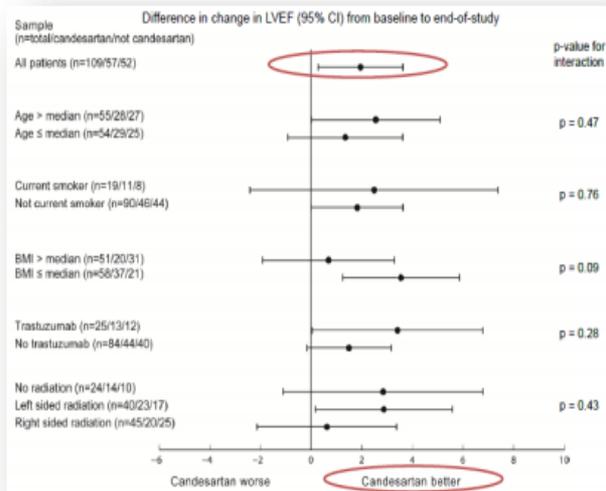
- Antes de iniciar RT torácica detectar factores de riesgo, examen clínico y ecocardiograma
- Pacientes con RT torácica deben ser evaluados a 5 años si tienen factores de riesgo o a los 10 años si tienen riesgo bajo.
- Estudios de detección de enfermedad cardiovascular deben realizarse cada 5-10 años dependiendo de la presencia de anomalías o nivel de riesgo CV
- Ecocardiograma en pacientes con antecedentes de radioterapia torácica.

Estrategias de prevención

- Estilo de vida cardiosaludable con programas de ejercicio regular
- Identificar y controlar factores de riesgo cardiovasculares
- Reducción del efecto directo utilizando esquemas o formulaciones menos tóxicas
- Uso de agentes cardioprotectores
 - Bloqueantes β : carvedilol. Previene reducción de caída de FEVI en tto con antraciclinas y trastuzumab
 - IECA: previene deterioro de FEVI en pacientes en tto con antraciclinas con elevación de troponinas.
 - Estatinas: reducen riesgo de IC en tto con antraciclinas.

Prevención primaria de la cardiotoxicidad

PRADA



120 mujeres con FEVI basal $60 \pm 5\%$
Menor incidencia de \downarrow FEVI con candesartan

Prevencción de la cardiotoxicidad

Estilo de vida cardiosaludable

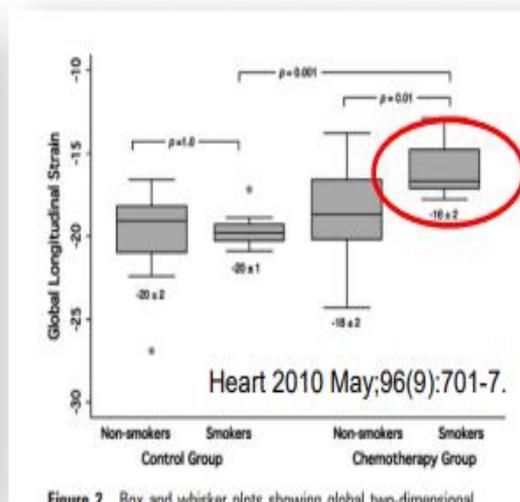
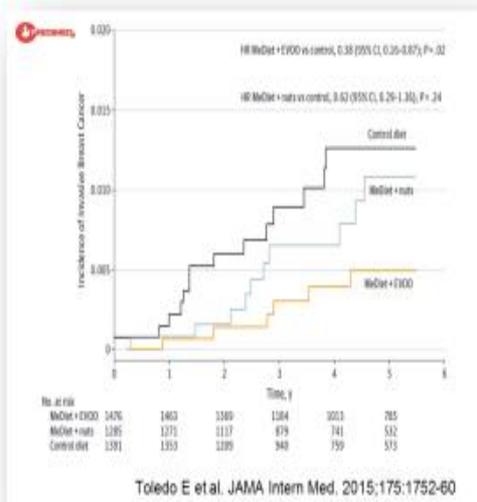


Figure 2. Box and whisker plots showing global two-dimensional,

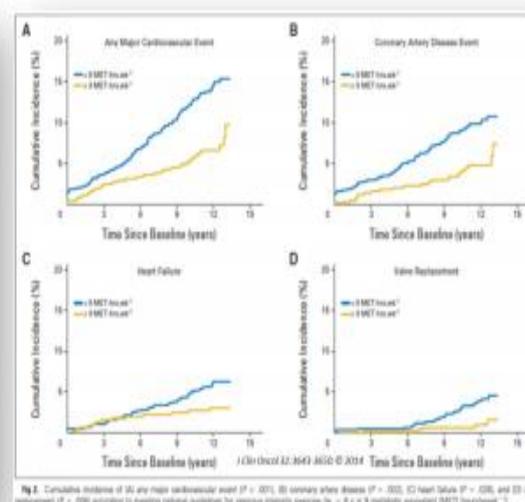


Fig 3. Cumulative incidence of (A) any major cardiovascular event (P = .001), (B) coronary artery disease (P = .002), (C) heart failure (P = .028), and (D) valve replacement (P = .006) according to meeting national guidelines for vigorous intensity exercise (ie, $\geq 3 \times 4 \times 30\text{ minutes}$ equivalent [MET/week]).

Dieta mediterránea
↓ riesgo Ca.mama

Tabaco ↓ función VI
en supervivientes

Ejercicio
moderado/intenso

- **Estudio SAFE HEaRT.** Prevención de cardiotoxicidad en pacientes con disfunción ventricular ligera.

Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu A et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat.* **2019 Mar 9.** doi: 10.1007/s10549-019-05191-2.

Prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad

Identificar y
tratar FRCV

Prevención
primaria

Guía de tratamiento cardioprotector

TABLE 5. Cardiovascular Drugs Showing a Prophylactic Effect Against Anthracycline/Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Adult Cancer Populations

STUDY	STUDY DESIGN/ FOLLOW-UP	NO. OF PATIENTS	CANCER TYPE	DRUGS	INTERVENTION	RESULTS
ACEI						
Cardinale 2006 ¹³⁷	RCT/12 mo	114	Various	HD CT	Enalapril	No LVEF↓; MACE incidence↓
ARB						
Nakamae 2005 ¹³⁸	RCT/7 d	40	NHL	AC	Valsartan	No LVEDD↑; no BNP and ANP↑; no QT↓
Cadeddu 2010 ¹³⁹	RCT/18 mo	49	Various	AC	Telmisartan	No peak strain rate↓; no interleukin 6↑
Aldosterone antagonists						
Akpek 2015 ¹⁴⁰	RCT/6 mo	83	Breast cancer	AC	Spironolactone	No LVEF↓; no TNI and BNP↑
Beta-blockers						
Kalay 2006 ¹⁴¹	RCT/6 mo	50	Various	AC	Carvedilol	No LVEF↓
Kaya 2013 ¹⁴²	RCT/6 mo	45	Breast cancer	AC	Nebivolol	No LVEF and NT-proBNP↑
Seicean 2013 ¹⁴³	Retrospective/5 y	318	Breast cancer	AC, TRZ	Beta-blockers	HF↓
ACEI + beta-blockers						
Bosch 2013 ¹⁴⁴	RCT/6 mo	90	Hematological	AC	Enalapril + carvedilol	No LVEF↓; death↓; HF↓
Statin						
Acar 2011 ¹⁴⁵	RCT/6 mo	40	Hematological	AC	Atorvastatin	No LVEF↓
Seicean 2012 ¹⁴⁶	Retrospective/5 y	67	Breast cancer	AC	Statins	HF↓

Prevención de la cardiotoxicidad

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381

Recommendations for patients treated for cancer

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Cardio-protection in high-risk patients ^d receiving type I chemotherapy should be considered for LV dysfunction prevention	IIa	B	160, 161
Optimization of the CV risk profile should be considered in cancer treated patients.	IIa	C	

2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines
 European Heart Journal (2016) 37, 2768–2801

Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy
 Can J Cardiology 32 (2016) 831e841

American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline
 CA Cancer J Clin 2016;66:43-73

Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group
 Lancet Oncol. 2015; 16(3): e123–e136

Expert Consensus for Multi-Modality Imaging Evaluation of Cardiovascular Complications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography
 J Am Soc Echocardiogr 2013;26:1013-32

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;27:911-39

La preocupación excesiva impide terapias con chance de beneficio.

La subestimación de los efectos adversos compromete el pronóstico vital a mediano y largo plazo.

Bibliografía recomendada

Lax, J. Bermann A. Efectos cardiovasculares del tratamiento del cáncer. Programa Actualización Continua de la sociedad argentina Cardiología. 2015:págs. 1-19.

Brinda BJ, Viganego F, Vo T, Dolan D, Fradley MG. Anti-VEGF-Induced Hypertension: a Review of Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2016;18(5):33. doi:10.1007/s11936-016-0452-z.

Institute, National Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0. Department of Health and Human Services, 2009.

Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Sociedad Argentina de Cardiología. 2013

Santos, D. Chacon , C. Chacon, M. Chacon, R. Evidencias en cardiología VIII. Buenos Aires : GEDIC, 2016, capitulo 17, Cardiotoxicidad por Drogas Oncologicas.

Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:474-86 - Vol. 70 Núm.06 DOI: 10.1016

Joerg Herrmann. Cardiooncología clínica. Elsevier. 2018



Muchas
gracias

