

UTILIDAD DE LA
VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA EN
EL SEGUIMIENTO DE MUJERES
AFECTAS DE CÁNCER DE MAMA A
TRATAMIENTO CON
QUIMIOTERAPIA CARDIOTÓXICA

Miguel Garrido Pumar

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y
SALUD PÚBLICA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2015

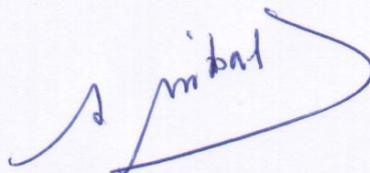


Don Alvaro Ruibal Morell, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la USC y Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

CERTIFICA

Que el trabajo realizado por **Don Miguel Garrido Pumar** y titulado ***“Utilidad de la ventriculografía isotópica en el seguimiento de mujeres afectas de cáncer de mama a tratamiento con quimioterapia cardiotoxica”***, ha sido desarrollado bajo mi dirección, reuniendo las condiciones adecuadas de originalidad, metodología, desarrollo y conclusiones para que pueda ser expuesto y defendido, como Tesis Doctoral, ante el Tribunal correspondiente que ha de juzgarlo para obtener el Grado Académico de Doctor en Medicina y Cirugía.

Santiago de Compostela 10 de noviembre del 2015





*A mis padres,
porque cualquier cosa que logre en la vida es mérito de ellos.*

*Y a María,
porque juntos hemos recorrido todo este camino.*





AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a mi director de tesis el Dr. Álvaro Ruibal Morell, que fue quien me propuso comenzar este proyecto, y que no dejó de incentivar me durante todo el tiempo en que se estuvo gestando el proyecto. Gracias por sus consejos y por el tiempo que le he robado para poder llevarlo a cabo.

A la Dra. Virginia Pubul, que lleva adelante todo lo referente a la cardiología nuclear en nuestro servicio. Gracias por compartir “sus” ventriculografías conmigo y por su vehemencia en animarme a completar este trabajo.

A los compañeros médicos del servicio de Medicina Nuclear que de alguna forma u otra pusieron su aporte en ayudar a completar este trabajo, bien con su colaboración, sugerencias o simplemente apoyo moral.

También al resto del personal del servicio, los enfermeros y los técnicos, que han inyectado, puesto electrodos y adquirido las imágenes de todas las pruebas que luego estudiamos.

Agradecer también a los miembros de los otros servicios que colaboran con nosotros todos los días para llevar a cabo nuestra actividad asistencial, oncólogos, cardiólogos, anatomopatólogos.

Quiero expresar además mi más absoluto agradecimiento a todas y cada una de las pacientes que han formado parte de este estudio, y que estoicamente realizaron todas las pruebas que les fueron requeridas durante el duro proceso de recibir una quimioterapia. Ellas son las que verdaderamente han hecho posible este trabajo.

Agradecer el apoyo de mis amigos, desperdigados por Marín, Salamanca, Extremadura, Madrid o incluso Taiwán. Gracias por estar ahí cuando os he necesitado.

Gracias a Manolo, Mari Carmen y Sandra, por todo su apoyo logístico, su disponibilidad y por estar siempre dispuestos a ayudar en todo. Sin su ayuda hubiese sido todo mucho más difícil.

A mi hermano Basti, a mis padres y a toda mi familia. Sois mi bastión y mi soporte, y os lo debo todo. Durante la realización de este trabajo me he dejado robar mucho tiempo con ellos, y me han soportado en mis momentos más bajos sólo devolviéndome apoyo y cariño. Nunca os lo agradeceré bastante, pero lo intentaré.

Y por último, quiero agradecer a María, la persona que ha compartido conmigo prácticamente cada instante de la realización de este trabajo, me guardo para mí todo el cariño, el apoyo y el ánimo que he recibido, sobre todo en este periodo de tiempo tan duro, y sólo dejaré constancia de mi admiración por su tesón, su capacidad de sacrificio, su diligencia y su compromiso más allá de todo, incluso de ella misma. Gracias por estar siempre a mi lado.



RESUMEN

El cáncer de mama es la mayor causa de mortalidad por proceso neoplásico entre las mujeres en el momento actual. En su tratamiento se incluyen fármacos como las antraciclinas y el trastuzumab, entre otros, que han demostrado poseer efectos adversos cardiotoxicos, pudiendo desembocar en una insuficiencia cardiaca que puede tener graves consecuencias a largo plazo. La ventriculografía isotópica es una prueba diagnóstica no invasiva comúnmente aceptada para la estimación de la función cardiaca. En este estudio pretendemos hacer un seguimiento de la función cardiaca de pacientes con cáncer de mama monitorizada por ventriculografía, para comprobar los cambios que se puedan producir en los parámetros hemodinámicos durante el tratamiento, y correlacionarlos con otros parámetros clínicos y biológicos.

Palabras clave: Cáncer de mama; cardiotoxicidad, medicina nuclear, antraciclinas, trastuzumab.

RESUMO

O cancro de mama é a maior causa de mortandade por proceso neoplásico entre as mulleres no momento actual. No seu tratamento inclúense fármacos como as antraciclinas e o trastuzumab, entre outros, que han demostrado posuír efectos adversos cardiotoxicos, podendo desembocar nunha insuficiencia cardiaca que pode ter graves consecuencias a longo prazo. A ventriculografía isotópica é unha proba diagnóstica non invasiva comúnmente aceptada para a estimación da función cardiaca. Neste estudio pretendemos facer un seguimento da función cardiaca de pacientes con cancro de mama monitorizada por ventriculografía, para comprobar los cambios que se poidan producir nos parámetros hemodinámicos durante o tratamento, e correlacionalos con outros parámetros clínicos e biolóxicos.

Palabras crave: Cancro de mama, cardiotoxicidade, medicina nuclear, antraciclinas, trastuzuamb.

SUMMARY

Breast cancer is the leading cause of death from cancer among women in present times. Treatment for breast cancer includes tantracyclines and trastuzumab, with other chemotherapic drugs. These therapies have demonstrated to cause cardiotoxic effects, that could develop into a cardiac insufficiency with high long-trem consequences. The radionuclide ventriculography is a non-invasive diagnostic test widely accepted for measure the cardiac function. In this study we pretend to follow the changes in cardiac function using radionuclide ventriculography in women with breast cancer, in order to assess the alterations in hemodynamic parameters during the treatment, and to correlate them with other clinical and biologic parameters.

Keywords: Breast cancer, cardiotoxicity, nuclear medicine, anthracyclines, trastuzumab.



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ^{111}In – Indio 111
- ^{11}C – Carbono 11
- ^{123}I -BMIPP - ^{123}I -15-(p-yodofenil)-3-(R,S)-Ácido Metilpentadecanoico
- ^{18}F – Flúor 18
- 2D – Dos dimensiones
- 3D – Tres dimensiones
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – Tecnecio 99 metaestable
- ACC – Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology)
- ACD-A - anticoagulante dextrosa-citrato solución A
- ACO – Anticonceptivos orales
- ACOSOG- Grupo oncológico del colegio americano de cirujanos (American College of Surgeons Oncology Group)
- ADN – Ácido desoxiribonucleico
- ADO – Antidiabéticos orales
- AHA – Sociedad Americana de Cardiología (American Heart Association)
- AJCC -Comité conjunto estadounidense del cáncer (American Joint Committee on Cancer)
- ARN – Ácido ribonucleico
- ASCO – Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clonical Oncology)
- BCIRG – Breast Cancer International Research Group
- cc –Centímetro cúbico
- CEA – Antígeno carcinoembrionario (Carcinoembryonic antigen)
- CHUS – Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela
- CISH – Hibridación cromogénica in situ (Chromogenic-In-Situ-Hydridation)
- cm – Centímetro
- cpm – Cuentas por minuto
- DICOM – Imagen y comunicación digital en medicina (Digital Imaging and Communication in Medicine)
- DM – Diabetes Mellitus
- DMT1 – Transportador de metal divalente 1 (Divalent metal transporter 1)
- EANM – Sociedad Europea de Medicina Nuclear (European Association of Nuclear Medicine)
- ECG – Electrocardiograma
- EDTA - Ácido etildiaminotetraacético
- EDV/seg – Volumen Telediastólico/segundo (End-diastolic volumen/second)
- EGFR – Receptor del factores de crecimiento epidérmico (Epidermal growth factor receptor)
- ELISA - Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)
- ESMO – Sociedad Europea de Oncología Médica (Europen Society for Medical Oncology)
- etc – etcetera

- FDA - Agencia de Alimentación y Medicamentos (Food and Drug Administration)
- FE – Fracción de yección
- FEVI – Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FISH – Hibridación de fluorescencia in situ (Fluorescence-In-Situ-Hybridation)
- FOV – Campo de visión (Field of view)
- GnRH – Hormona liberadora de gonadotropina (Gonadotropin releasing hormone)
- HER1 – Receptor del factores de crecimiento epidérmico humano 1 (Human epidermal growth factor receptor 1)
- HER2 – Receptor del factores de crecimiento epidérmico humano 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)
- HER3 – Receptor del factores de crecimiento epidérmico humano 3 (Human epidermal growth factor receptor 3)
- HER4 – Receptor del factores de crecimiento epidérmico humano 4 (Human epidermal growth factor receptor 4)
- HTA – Hipertensión Arterial
- IC – Insuficiencia cardiaca
- IgG1 – Inmunoglobulina G1
- IHC – Inmunohistoquímica
- IMC – Índice de masa corporal
- IRP – Proteínas reguladoras del hierro (Iron regulatory proteins)
- Kc – Kilocuentas
- LEGP – Colimador de bajas energías; uso general (Low-Energy, General-Purpose collimator)
- LHRH – Hormona luteinizante (Luteinizing hormone-releasing hormone)
- Máx – Máximo
- μCi – Microcurio
- μg – Microgramo
- mCi – Milicurio
- mGy - MiliGray
- mIBG – metayodobenzilguanidina
- Mín – Mínimo
- mL – Mililitro
- mm – Milímetro
- mseg – milisegundos
- MSRE – Modulador selectivo de los receptores estrogénicos
- mSv – MiliSievert
- MUGA – Adquisición múltiple gatillada (Multiple gated acquisition)
- NCCN – Red nacional integral del cáncer (National Cancer Comprehensive Network)
- NCCTG – Grupo Central del Norte para el Tratamiento del Cáncer (North Central Cancer Treatment Group)
- NGS – Sistema de gradación de Nottingham (Nottingham Grading System)
- NO – Óxido nítrico
- NTS – Carcinoma Invasivo sin tipo Especial (invasive carcinoma of no special type)
- OMS – Organización Mundial de la Salud
- PCR – Reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction)
- PET – Tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography)

- PMT – Tubos fotomultiplicadores (photomultiplier tubes)
- PRF – Velocidad máxima de llenado (Peak filling rate)
- PVC – Corrección de volumen parcial (partial volume correction)
- QT – Quimioterapia
- RE – Receptor de estrógenos
- RMC – Resonancia magnética cardíaca
- ROI – Región de interés (Region on Interest)
- RP – Receptor de progesterona
- rpm – Revoluciones por minuto
- RT – Radioterapia
- S.L. – Sociedad limitada
- SAI – Carcinoma Invasivo sin otra especificación (Sine alter indicatio)
- seg – Segundo
- Sn – Estaño
- SPECT – Tomografía de fotón único (Single photon computed tomography)
- T-DM1 - Ado-trastuzumab emtansine
- TfR1 – Receptor de la transferrina
- TGF-b – Factor de transformación del crecimiento (Transforming growth factor)
- THR – Terapia hormonal de reemplazo
- TnI – Troponina I
- TPFR – Tiempo hasta la velocidad máxima de llenado (Time to peak filling rate)
- Tto – Tratamiento
- Tz – Trastuzumab
- UFOV – Campo de visión utilizable (Usable field of view)
- VEGF – Factor de crecimiento del endotelio vascular (Vascular Endothelial Growth Factor)
- VG – Ventriculografía isotópica
- VTD – Volumen telediastólico
- VTS – Volumen telesistólico



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	9
1.2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA.....	10
1.3. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES MAMARIOS.....	11
1.3.1. Clasificación histopatológica.....	11
1.3.2. Clasificación anatómica (TNM).....	11
1.3.3. Clasificación anatomopatológica y molecular.....	14
1.3.3.1. El grado histológico.....	17
1.3.3.2. Invasión vascular y linfática.....	17
1.3.3.3. Receptores hormonales.....	17
1.3.3.4. Receptor HER2/Oncogén HER2/neu (c-erbB-2).....	18
1.3.3.5. Ki-67/MIB-1.....	19
1.3.3.6. Clasificación molecular del Cáncer de mama.....	19
1.3.3.7. Otros factores biológicos pronósticos.....	20
1.3.3.7.1. <i>Análisis del contenido de ADN y de la fracción celular en fase S.....</i>	<i>21</i>
1.3.3.7.2. <i>Proteína p-53.....</i>	<i>21</i>
1.3.3.7.3. <i>Gen bcl-2.....</i>	<i>21</i>
1.3.3.7.4. <i>Receptor del Factor de Crecimiento epidérmico Humano (EGFR).....</i>	<i>21</i>
1.3.3.7.5. <i>Vía PI3K/Akt/mTOR.....</i>	<i>22</i>
1.3.3.7.6. <i>Proteína SP2.....</i>	<i>22</i>
1.3.3.7.7. <i>Catepsina D.....</i>	<i>22</i>
1.3.3.7.8. <i>Marcadores serológicos.....</i>	<i>22</i>
1.3.3.7.9. <i>Marcadores genéticos.....</i>	<i>22</i>
1.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.....	24
1.4.1. Terapia Locorreional.....	24
1.4.1.1. Tratamiento quirúrgico.....	24
1.4.1.2. Biopsia selectiva del ganglio centinela.....	25
1.4.1.3. Radioterapia.....	26
1.4.2. Tratamiento sistémico.....	27
1.4.2.1. Quimioterapia. Pautas de tratamiento.....	28
1.4.2.1.1. <i>Pautas de tratamiento empleadas en el cáncer de mama inicial.....</i>	<i>28</i>

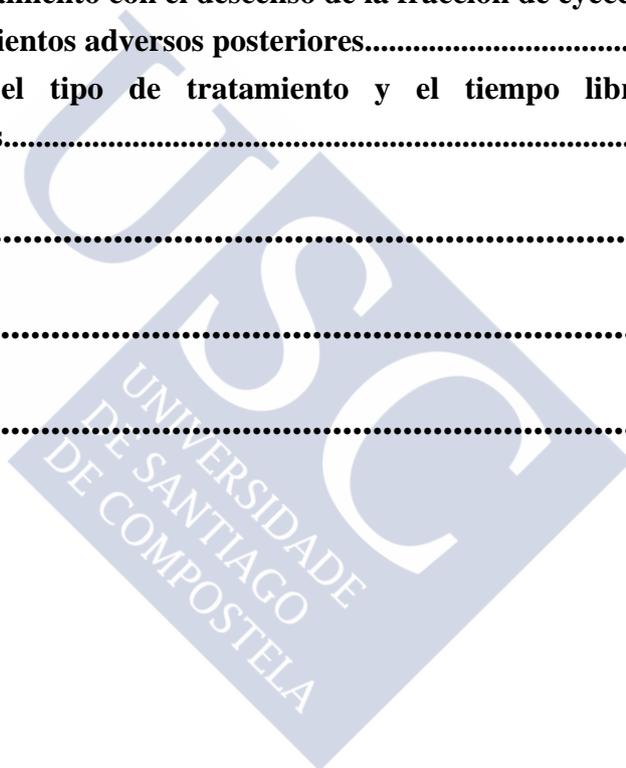
1.4.2.1.2. Pautas de tratamiento empleadas en el cáncer de mama metastásico.....	28
1.4.2.2. Principales agentes quimioterápicos empleados en el cáncer de mama.....	29
1.4.2.2.1. Antraciclinas.....	29
1.4.2.2.2. Ciclofosfamida.....	32
1.4.2.2.3. 5-Fluoracilo.....	32
1.4.2.2.4. Taxanos.....	33
1.4.2.3. Terapia dirigida.....	34
1.4.2.3.1. Terapia con anticuerpos anti-HER2.Trastuzumab.....	34
1.4.2.3.2. Otras terapias con fármacos dirigidos.....	35
1.4.2.4. Tratamiento hormonal.....	36
1.4.2.4.1. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE)	37
1.4.2.4.2. Inhibidores de la aromatasas.....	38
1.5 LA CARDIOTOXICIDAD COMO EFECTO SECUNDARIO DE LA TERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA.....	40
1.5.1. Cardiotoxicidad por antraciclinas.....	40
1.5.1.1. Mecanismo de cardiotoxicidad de las antraciclinas.....	41
1.5.2. Cardiotoxicidad mediada por el trastuzumab.....	43
1.5.2.1. Mecanismo de cardiotoxicidad del trastuzumab.....	43
1.5.3. Cardiotoxicidad por otros quimioterápicos anti-HER2.....	44
1.5.4. Cardiotoxicidad por otros fármacos empleados en el cáncer de mama....	45
1.5.4.1. Cardiotoxicidad de la ciclofosfamida.....	45
1.5.4.2. Cardiotoxicidad de los taxanos.....	45
1.5.4.3. Cardiotoxicidad de las fluorotimidinas.....	45
1.5.4.4. Cardiotoxicidad del bevacizumab.....	45
1.5.5. Fármacos protectores de la cardiotoxicidad secundaria a los quimioterápicos empleados en el cáncer de mama.....	46
1.5.5.1. Antraciclinas con encapsulación liposomal.....	46
1.5.5.2. Dexrazoxano.....	46
1.6. MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA Y DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD.....	47
1.6.1. La fracción de eyección como valor para valorar la cardiotoxicidad.....	47
1.6.2. Otros factores empleados para el control precoz de la cardiotoxicidad...	51
1.6.2.1. Disfunción diastólica.....	51
1.6.2.2. Marcadores biológicos.....	51

1.7. LA VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA COMO PRUEBA PARA LA VALORACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN.....	52
1.8. CONTROL DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN CON OTRAS TÉCNICAS. COMPARACIÓN CON LA VENTRICULOGRAFÍA.....	54
1.8.1. Ecografía.....	55
1.8.2. Resonancia Magnética Cardíaca.....	55
1.8.3. Otras técnicas empleadas en medicina nuclear para la valoración cardíaca.....	56
1.8.3.1. Gammagrafía cardíaca con ¹²³ I-mIBG.....	56
1.8.3.2. SPECT con ¹¹¹ In-Trastuzumab.....	56
1.8.3.3. SPECT con ^{99m} Tc-Annexina V.....	57
1.8.3.4. SPECT con ¹²³ I-15-(p-yodofenil)-3-(R,S)-Ácido Metilpentadecanoico (¹²³ I-BMIPP).....	57
1.8.3.5. Nuevos radiotrazadores PET.....	57
2. OBJETIVOS.....	61
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	61
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	61
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	65
3.2. SELECCIÓN DE LAS PACIENTES.....	65
3.2.1 Criterios de inclusión.....	65
3.2.2. Criterios de exclusión.....	65
3.3. TÉCNICA DE REALIZACIÓN DE LA VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA.....	65
3.3.1. Marcaje de los hematíes.....	66
3.3.1.1. Técnica de marcaje in vitro.....	66
3.3.1.2. Técnica del marcaje in vivo.....	67
3.3.2. Adquisición de imágenes en gammacámara.....	68
3.3.2.1. Características de la gammacámara.....	68
3.3.2.2. Modo de adquisición de las imágenes.....	68
3.3.2.3. Características técnicas de la imagen.....	69
3.3.3. Dosimetría de la ventriculografía.....	69
3.3.4. Procesado de las imágenes e informe de los resultados.....	70
3.4. REGISTRO DE LOS DATOS.....	71
3.4.1. Datos clínicos de la paciente.....	71
3.4.1.1. Antecedentes personales.....	71

3.4.1.2. Historia ginecológica.....	71
3.4.1.3. Historia Oncológica previa.....	71
3.4.2. Datos del Tumor.....	71
3.4.3. Tratamiento Recibido.....	74
3.4.3.1. Tratamiento quirúrgico.....	74
3.4.3.2. Tratamiento radioterápico.....	74
3.4.3.3. Tratamiento Sistémico.....	75
3.4.4. Evolución de las pacientes.....	76
3.4.5. Datos de la ventriculografía.....	77
3.5. CLASIFICACIÓN DE LAS PACIENTES.....	78
3.5.1. Grupo A.....	78
3.5.2. Grupo B.....	78
3.5.3. Grupo C.....	79
3.6. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	81
3.6.1. Historia clínica previa.....	81
3.6.2. Características de los tumores.....	82
3.6.3. Tratamiento recibido.....	83
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	84
3.7.1. Pruebas de ajuste a la normalidad.....	84
3.7.2. Expresión de las variables.....	84
3.7.3. Análisis Univariante.....	85
3.7.3.1. Variables cualitativas: Comparación de proporciones.....	85
3.7.3.2. Variables cuantitativas: Comparación de rangos.....	85
3.7.3.3. Variables cuantitativas: Correlación lineal.....	85
3.7.3.4. Variables cuantitativas: Curvas de periodo libre de acontecimientos adversos.....	85
4. RESULTADOS.....	89
4.1. RESULTADOS DEL GRUPO A.....	89
4.1.1. Descripción de los parámetros hemodinámicos obtenidos en el estudio de ventriculografía basal.....	89
4.1.2. Análisis de la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la fracción de eyección basal.....	90
4.1.3. Evolución de las pacientes.....	91
4.1.4. Relación entre el estudio basal y la aparición de acontecimientos adversos.....	92
4.2. Resultados del grupo B.....	93

4.2.1. Características generales del control por ventriculografía.....	93
4.2.2. Análisis descriptivo de la población a estudio.....	94
4.2.2.1. Historia clínica previa.....	94
4.2.2.2. Características de los tumores.....	95
4.2.2.3. Tratamiento recibido.....	96
4.2.2.4. Evolución de las pacientes.....	97
4.2.2.5. Descripción de los parámetros hemodinámicos.....	98
4.2.3. Relación de los factores riesgo con el descenso de la fracción de eyección.....	99
4.2.4. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y el descenso de la fracción de eyección.....	101
4.2.5. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y las alteraciones patológicas de la fracción de eyección.....	103
4.2.6. Influencia de la disfunción diastólica y la radioterapia sobre la fracción de eyección.....	104
4.2.7. Relación de los parámetros hemodinámicos medidos por la ventriculografía y la aparición de acontecimientos cardiológicos adversos.....	106
4.2.8. Relación de la detección de acontecimientos adversos y la duración del control por ventriculografía.....	107
4.2.9. Otros datos aportados por la ventriculografía respecto a la aparición de acontecimientos adversos.....	108
4.2.10. Relación entre el tipo de tratamiento adyuvante con el descenso de FE y la presencia de acontecimientos adversos posteriores.....	109
4.2.11. Relación entre el tipo de tratamiento y el tiempo libre de acontecimientos cardiacos.....	109
4.3. Resultados del grupo C.....	112
4.3.1. Características generales del control por ventriculografía.....	112
4.3.2. Análisis descriptivo de la población a estudio.....	113
4.3.2.1. Historia clínica previa.....	113
4.3.2.2. Características de los tumores.....	114
4.3.2.3. Tratamiento recibido.....	115
4.3.2.4. Evolución de las pacientes.....	116
4.3.2.5. Descripción de los parámetros hemodinámicos.....	117
4.3.3. Relación de los factores riesgo con el descenso de la fracción de eyección.....	118
4.3.4. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y el descenso de la fracción de eyección.....	120

4.3.5. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y las alteraciones patológicas de la fracción de eyección.....	122
4.3.6. Influencia de la disfunción diastólica y la radioterapia sobre la fracción de eyección.....	123
4.3.7. Relación de los parámetros hemodinámicos medidos por la ventriculografía y la aparición de acontecimientos cardiológicos adversos.....	124
4.3.8. Relación de la detección de acontecimientos adversos y la duración del control por ventriculografía.....	125
4.3.9. Otros datos aportados por la ventriculografía respecto a la aparición de acontecimientos adversos.....	126
4.3.10. Influencia del tratamiento con el descenso de la fracción de eyección y la presencia de acontecimientos adversos posteriores.....	127
4.3.11. Relación entre el tipo de tratamiento y el tiempo libre de acontecimientos cardiacos.....	127
5. DISCUSIÓN.....	131
6. CONCLUSIONES.....	155
7. BIBLIOGRAFÍA.....	159





INTRODUCCIÓN



1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.

Al iniciar este estudio, el cáncer de mama constituía la neoplasia más frecuente a nivel mundial. Así, en 2008, se estableció una prevalencia de 5,2 millones de casos de cáncer de mama diagnosticados en los cinco años previos (1). El cáncer de mama ocupa el segundo lugar entre los tipos de cáncer con mayor prevalencia mundial, y es el cáncer más frecuente en mujeres, con un amplio margen respecto al resto.

En 2012 se ha estimado una incidencia de 1,67 millones de nuevos casos en mujeres en el mundo, lo que constituiría el 25% de la incidencia total de cáncer en la mujer (2). La edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, pero aproximadamente un 10% se diagnostica en mujeres menores de 40 años. En España, el cáncer de mama supone el 29% de todos los cánceres en mujeres, y en 2012 se diagnosticaron 25.215 nuevos cánceres de mama en mujeres españolas (3).

Asimismo, refiriéndonos a la mortalidad, el cáncer de mama es la quinta causa de muerte por cáncer en el mundo, y se estima que aproximadamente 522.000 muertes se produjeron por este cáncer en el mundo durante 2012. En las mujeres, sin embargo, es la segunda causa de muerte por cáncer más frecuente en países desarrollados (198,000 muertes; 15,4% del total), sólo superado por el cáncer de pulmón (16,3%), y la primera causa en zonas menos desarrolladas (324.000 muertes; 14,3% del total)

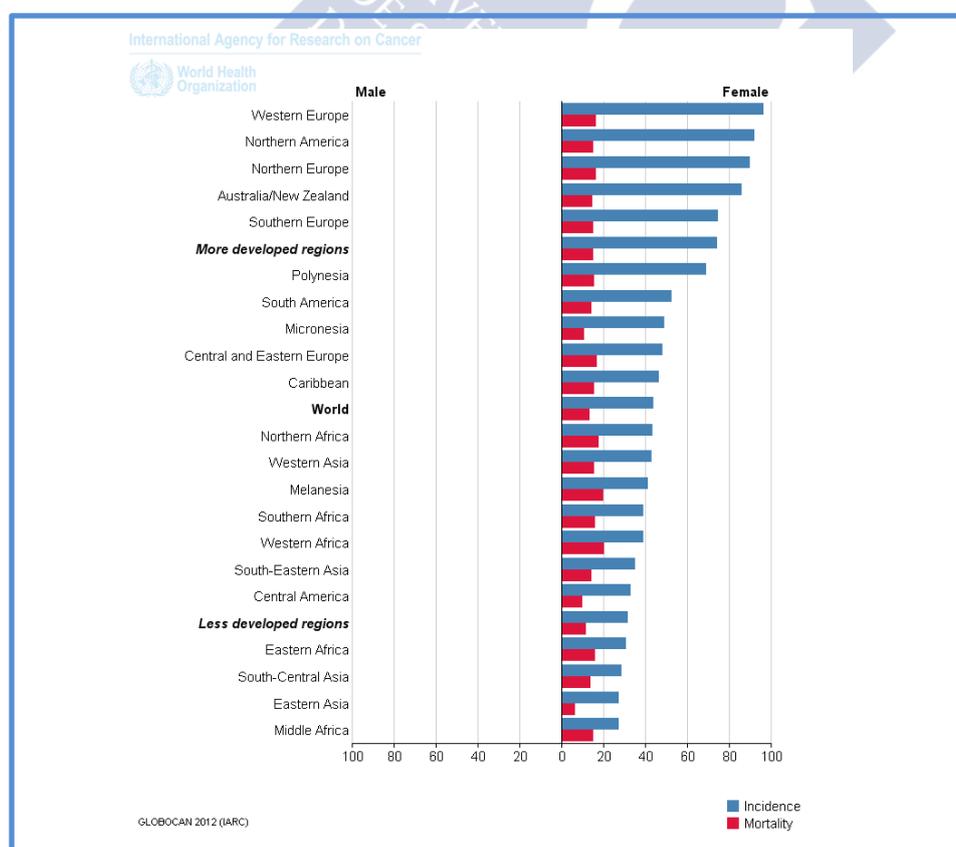


Figura 1. Incidencia y mortalidad del cáncer de mama en mujeres en el año 2012. Extraído de Globocan 2012 (IARC) (2)

En España el cáncer de mama es también la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. En 2012 fallecieron 6.075 mujeres por cáncer de mama en España.

En general, la tendencia en los últimos años, tanto a nivel mundial como en España, es el aumento en el número de casos diagnosticados y de las tasas de incidencia, las cuales van aumentando lentamente, mientras que la mortalidad se ha estabilizado. A modo de ejemplo, en 2002 en España la mortalidad por cáncer de mama era de 15,9 muertes/100.000 habitantes/año (6.000 muertes) (4), cifra similar a la registrada en 2012. Este fenómeno se ha producido gracias a la instauración y mejora de programas de despistaje, que aumentan la detección precoz, y a los avances en las técnicas de tratamiento del cáncer, que han mejorado sustancialmente la supervivencia.

La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras cinco años es del 89.2% de forma global, siendo el estadio en el momento del diagnóstico el factor más influyente en la supervivencia posterior, así, la supervivencia en el estadio I es de más del 98% y en cambio en los estadios III la supervivencia desciende al 24%

1.2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA.

Entre los numerosos factores asociados a un mayor riesgo de padecer este tipo de cáncer merecen destacarse los siguientes:

El sexo, se trata de un tipo de cáncer asociado fundamentalmente a mujeres, y, aunque los varones también pueden padecerlo, su frecuencia en varones es mucho menor (menos de 1/1000 casos en mujeres) (5).

- a) La edad de los pacientes, unido al envejecimiento poblacional. Un 77% de los cánceres aparecen en mujeres mayores de 55 años, y sólo un 5% lo hacen antes de los 40 años, aunque este último grupo tiene peor pronóstico (6).
- b) La historia ginecológica de las pacientes, incluyendo una menarquia temprana, y una menopausia tardía (incrementan 30%), la nuliparidad, la edad del primer embarazo.
- c) El estado hormonal de las pacientes, incluyendo concentraciones elevadas de estrógenos, androstendiona y testosterona, las cuales se asocian a mayor riesgo. También influye la exposición exógena de hormonas, fundamentalmente relacionadas con la terapia hormonal sustitutiva con algunos anticonceptivos hormonales (7,8).
- d) Factores genéticos, como los antecedentes familiares de cáncer de mama, y las mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2, y CHEK2 (9).
- e) Otros factores relacionados con este tumor son como la dieta, el hábito tabáquico, la actividad física, la obesidad, la ingesta de alcohol y la exposición a radiaciones ionizantes.

1.3. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES MAMARIOS.

El cáncer de mama es una patología muy heterogénea. En la actualidad, se establece su clasificación en base a tres aspectos fundamentales del tumor; el tipo histopatológico, la extensión anatómica y la clasificación molecular del tumor.

1.3.1. Clasificación histopatológica.

La clasificación histopatológica se basa en la localización del tumor dentro de las estructuras mamarias; es decir, a que tejidos afecta (ductos, lobulillos...) y también en base a los subtipos histológicos de las células tumorales. La organización mundial de la salud (OMS) realizó una nueva clasificación de los tumores de mama en 2012 (10); que se muestra en la tabla 1.

Uno de las principales novedades introducidas en esta nueva clasificación es el cambios de nomenclatura del tipo más frecuente de cáncer de mama, anteriormente denominado carcinoma ductal invasivo o carcinoma ductal invasivo sin otra especificación (SAI), por la de carcinoma invasivo sin tipo especial o NST (invasive carcinoma of no special type). La definición y los tipos de tumor englobados en esta categoría son los mismos que en la clasificación anterior del 2003. La exclusión del término “ductal” es debido a que esta denominación correspondía a una asunción de que estos tumores derivan histogénicamente del sistema ductal, aunque esta aseveración no es comprobaba en cada caso. Esto, unido que este grupo de cánceres presenta escasa uniformidad ente sus diferentes tipos, ha determinado que el término “ductal” o “ductal sin otra especificación” no era distintivo de este tipo de cánceres. Sin embargo, los términos “Carcinoma ductal infiltrante” y “Carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación” todavía están aceptados para referirse a este tipo de cánceres (11).

LESIONES PAPILARES
Lesiones Precursoras
<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma Ductal in situ Carcinoma Lobulillar in situ <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma Lobulillar in situ clásico Carcinoma Lobulillar in situ pleomórfico Hiperplasia Lobulillar atípica
Lesiones proliferativas intraductales
<ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia ductal común Lesiones de las células columnares que incluyen atipia del epitelio plano Hiperplasia ductal atípica
CARCINOMAS INFILTRANTES
Carcinoma infiltrante sin tipo especial (no special type -NST)
<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma pleomórfico Carcinoma con células gigantes del estroma tipo osteoclastico Carcinoma con características de coriocarcinoma Carcinoma con características melanóticas
Carcinoma lobulillar infiltrante
<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma lobulillar clásico Carcinoma lobulillar sólido Carcinoma lobulillar alveolar Carcinoma lobulillar pleomórfico Carcinoma Túbulolobulillar Carcinoma lobulillar mixto
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme
Carcinoma mucinoso
Carcinoma con componente medular
<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma medular Carcinoma medular atípico Carcinoma infiltrante sin tipo especial con componente medular
Carcinoma con diferenciación apocrina
Carcinoma con diferenciación a células en anillo de sello
Carcinoma micropapilar invasivo
Carcinoma Metaplásico
<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma metaplásico sin tipo especial Carcinoma adenoescamoso de bajo grado Carcinoma metaplásico fibromatosis-like Carcinoma de células escamosas Carcinoma de células fusiformes Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal (Diferenciación condroide, ósea, de otro tipo) Carcinoma metaplásico mixto Carcinoma mioepitelial
Tumores epiteliales-mioepiteliales
<ul style="list-style-type: none"> Adenomioepitelioma con carcinoma Carcinoma adenoide quístico

Tabla 1 (parte 1 de 2). Clasificación histopatológica de los tumores de mama (10)

LESIONES PAPILARES

Papiloma intraductal
Papiloma intraductal con hiperplasia atípica
Papiloma intraductal con carcinoma ductal in situ
Papiloma intraductal con carcinoma lobulillar in situ
Papiloma intraductal papilar
Carcinoma papilar encapsulado
Carcinoma papilar encapsulado con invasión
Carcinoma papilar sólido
In situ
Infiltrante

TUMORES MUY POCO FRECUENTES (Rare Types) Extracto

Carcinomas con comportamiento neuroendocrino. Carcinoma secretor. Carcinoma papilar invasivo, Carcinoma de células acinares. Carcinoma mucoepidermoide. Carcinoma polimórfico. Carcinoma oncocítico. Carcinoma rico en lípidos. Carcinoma de células claras ricas en glucógeno. Carcinoma Sebáceo.

Tabla 1 (parte 2 de 2). Clasificación histopatológica de los tumores de mama (10)

Existen además casos considerados especiales:

- El denominado carcinoma microinvasivo, que se define por la presencia de focos de células infiltrantes, pero de las que ninguna presenta más de 0,1 cm (12). Se considera que su pronóstico es excelente, similar al del carcinoma in situ, y se propone para él un tratamiento similar a éste, evitando así una posible sobreestimación de carcinomas infiltrantes y sobretratamiento al paciente (13).
- El carcinoma inflamatorio es tipo de tumor muy agresivo y de mal pronóstico. Su clasificación es más clínica que anatomopatológica, incluyendo aumento del tamaño mama, lesiones cutáneas (piel de naranja) y numerosos embolismos linfáticos en la piel. La inmunohistoquímica de los tumores inflamatorios es variable, pero la mayoría serían carcinomas NST grado 3 (14).
- Por último, existen también tumores que se presentan en la mama, pero que no se consideran tumores propiamente dichos (15):
 - Tumor filoides (16)
 - Angiosarcoma
 - Linfoma con afectación mamaria

1.3.2. Clasificación anatómica (TNM).

A pesar de que los avances en el comportamiento biológico y molecular de los tumores de mama están cobrando una importancia cada vez mayor a la hora de predecir el comportamiento del cáncer y su respuesta al tratamiento, la estadificación del cáncer mediante la clasificación TNM, siendo la herramienta más empleada en la práctica clínica para establecer el pronóstico del cáncer de mama en el momento actual (17).

La clasificación TNM se basa en tres parámetros, establecidos por medio del examen clínico, con pruebas de imagen o con confirmación anatomopatológica:

- El tamaño del tumor (T)
- La afectación de ganglios linfáticos (N)
- La presencia de metástasis a distancia (M)

Para cada uno de estos parámetros se establece una categoría que luego determinará el estadio final del cáncer. La AJCC (American Joint Committee on Cancer), en su última revisión de la estadificación TNM del cáncer de mama (15), establece una serie de categorías para cada parámetro. Esta clasificación se muestra en la tabla 2.

En base a la clasificación establecida para cada uno de estos parámetros, se establece el estadio del tumor. En muchas ocasiones el estadiaje sólo está completo cuando se ha tenido confirmación anatomopatológica por biopsia/cirugía de la afectación ganglionar o metastásica. La estadificación del cáncer de mama se muestra en la tabla 3.

T - Tumor primario	
<ul style="list-style-type: none"> • TX - Tumor primario no medible. • T0 - Sin evidencia de tumor primario. • Tis - Carcinoma in situ (Carcinoma ductal in situ, carcinoma lobulillar in situ, enfermedad de Paget del pezón) • T1 - Tumor que mide en su diámetro mayor ≤ 20 mm. • T1mi - Tumor menor a ≤ 1 mm. • T2 - Tumor que mide en su diámetro mayor > 20 mm y ≤ 50 mm. • T3 - Tumor de diámetro mayor > 50 mm. • T4 - Tumor de cualquier dimensión con extensión directa a la pared torácica o a la piel (incluye el carcinoma inflamatorio). 	
N - Ganglios linfáticos regionales	
Valoración Clínica	Valoración Anatomopatológica
<ul style="list-style-type: none"> • NX - Ganglios no valorables. • N0 - Sin evidencia de afectación ganglionar. • N1 - Metástasis móviles en ganglios axilares ipsilaterales de niveles I y II. • N2 - Metástasis fijas en ganglios axilares de los niveles I y II o metástasis en ganglios de la mamaria interna sin afectación axilar. • N3 - Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales (nivel III), o bien afectación de ganglios de la mamaria interna y de ganglios axilares de niveles I y II, o bien afectación supraclavicular ipsilateral. 	<ul style="list-style-type: none"> • pNX - Ganglios no valorables (no extraídos para estudio o extraídos previamente) • pN0 - No afectación metastásica ganglionar identificada histológicamente. • pN1 - Micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o en ganglios de la mamaria interna. <ul style="list-style-type: none"> ▪ pN1mi - Micrometástasis ($> 0,2$ mm y/o > 200 células, nunca sobrepasando los 2,0 mm) ▪ pN1a - Metástasis en 1-3 ganglios axilares (una como mínimo $> 2,0$ mm) ▪ pN1b - Metástasis en cadena mamaria interna, mediante biopsia de ganglio centinela, sin evidencia clínica. ▪ pN1c - Metástasis en 1-3 ganglios axilares y en la cadena mamaria interna, detectados por biopsia de ganglio centinela. • pN2 - Metástasis en 4-9 ganglios axilares o con afectación clínica de ganglios de la mamaria interna, sin afectación axilar. <ul style="list-style-type: none"> ▪ pN2a - Metástasis en 4-9 ganglios axilares (a manos uno > 2.0 mm) ▪ pN2b - Metástasis en mamaria interna detectada clínicamente, sin afectación axilar. • pN3 - Metástasis en ≥ 10 ganglios axilares, o bien afectación de ganglios infraclaviculares (nivel III); o bien afectación clínica de ganglios de la mamaria interna y de ganglios axilares; o metástasis en región ganglionar supraclavicular ipsilateral.
M - Metástasis a distancia	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ M0 - Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia. ▪ cM0(i+) - Sin evidencia clínica o radiológica de metástasis, pero presencia depósitos de células tumorales detectadas en sangre circulante, médula ósea o en ganglios extrarregionales, nunca mayores a 0.2 mm, en paciente asintomático. ▪ M1 - Evidencia clínica o radiológica de metástasis o presencia de depósitos comprobados histológicamente mayores a 0,2 mm 	

Tabla 2. Clasificación TNM para el cáncer de mama. Simplificado de las guías de la AJCC para la estadificación del cáncer, por Edge y cols. (15)

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 3. Estadiaje del cáncer de mama a partir de la clasificación TNM. Simplificado de las guías de la AJCC para la estadificación del cáncer, por Edge y cols. (15)

1.3.3. Clasificación anatomopatológica y molecular.

Se está produciendo un gran avance en los últimos años en el estudio de los factores histológicos y moleculares del cáncer de mama, hasta el punto de que comienza a considerarse que la clasificación del cáncer de mama por estos factores podría tener implicaciones pronósticas relevantes más allá de la clásica estadificación anatómica (18)

De entre los múltiples factores anatomopatológicos que actualmente se asocian al pronóstico del cáncer de mama, los considerados más importantes son el grado histológico, la presencia de invasión linfática y vascular, la expresión de receptores hormonales, la expresión

del receptor HER2, el marcador de proliferación Ki67, entre otros. Sus características más importantes se detallan a continuación:

1.3.3.1. El grado histológico.

El grado histológico es un indicador de la diferenciación de las células tumorales. La dediferenciación de las células se traduce en una mayor supervivencia e invasividad del tumor. El método que se emplea actualmente para la clasificación del grado histológico es el sistema de Scarff-Bloom-Richarson modificado, denominado también Nottingham Grading System (NGS), que se basa en el estudio de los siguientes parámetros: (19)

- Formación de túbulos
- Grado nuclear (tamaño del núcleo y patrón de cromatina)
- Número de mitosis (mitosis/10 campos de gran aumento)

De la clasificación resultante se establece el grado tumoral, de 1 a 3, correspondiendo el grado 3 a los tumores más pobremente diferenciados, y por tanto, de peor pronóstico. El grado tumoral se ha relacionado con mayor número de recidivas, aparición de metástasis, y a menor supervivencia global (20)

1.3.3.2. Invasión vascular y linfática.

La infiltración vascular se define como la penetración de las células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Este tipo de infiltración se ha correlacionado con un número mayor de metástasis a distancia y también de recurrencias del propio cáncer. (21)

Por otro lado, la presencia de émbolos dentro de los vasos linfáticos determina un mayor riesgo de recidivas, y pueden llegar a observarse hasta en un 15% de las pacientes sin infiltración ganglionar metastásica. (22)

Aunque la influencia de la infiltración linfática y vascular es conocida este hace ha años, se continúan estudiando factores que permitan mejorar cada vez más sus implicaciones pronósticas. Los últimos estudios revelan que el análisis inmunohistoquímico con el anticuerpo monoclonal D2-40 y del factor VIII mejoran la predicción pronóstica en los pacientes con cánceres triple negativos. (23)

1.3.3.3. Receptores hormonales.

La expresión de receptores de membrana para estrógenos (RE) y progesterona (RP) es uno de los factores más importantes a la hora de establecer el tratamiento del cáncer de mama. Si bien la expresión de estos receptores implica un estado de mayor diferenciación del tumor, y por tanto un mejor pronóstico, la diferencia sustancial en cuanto a la supervivencia de las

pacientes con tumores que expresan estos receptores respecto a las que no los expresan no está tan condicionada por el comportamiento del tumor por sí mismo, sino por la respuesta al tratamiento hormonal. La expresión de receptores es un factor altamente predictivo de respuesta a la hormonoterapia (Un 77% de las pacientes con receptores positivos responden a terapia hormonal, y entre un 30-45% cuando son positivos sólo a RE o a RP). (24)

La determinación de la positividad de los receptores se basa en el porcentaje de núcleos celulares teñidos mediante técnicas de inmunohistoquímica en muestras de tejido fijados en formaldehído e incluidos en parafina. Existen varios scores propuestos para la determinación que la positividad en los receptores, como el de Wilbur (25) o el de Allred (26), aunque existen otros. Cualquiera de estos métodos es válido, aunque debe especificarse el punto de corte a partir del cual se consideran positivos los receptores hormonales. (27)

1.3.3.4. Receptor HER2/Oncogén HER2/neu (c-erbB-2).

El receptor HER2 pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, formada por cuatro miembros HER1 (erb-B1), Her2 (erb-B2), HER3 (erb-B3) y HER4 (erb-B4). El receptor HER2 está codificado por el protooncogén HER2/neu (c-erbB-2), que está localizado en el cromosoma 17q. Es una proteína transmembrana que posee actividad tirosín-quinasa. (28) Se estima que su sobreexpresión aparece en el 20-30% de los cánceres de mama. (29)

La sobreexpresión del receptor HER2 ha sido uno de los protagonistas de los últimos avances en el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama en los últimos años. Como se verá posteriormente en el presente estudio, esta expresión de HER2 ha pasado de constituir un grupo de tumores de mayor agresividad y peor pronóstico a mejorar de forma sensible la supervivencia tras el desarrollo de terapia con anticuerpos monoclonales dirigidos a este receptor. Su expresión está condicionada por el oncogén C-ERB B-2 (HER2/neu), localizado en el cromosoma 17q21, y suele relacionarse con la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona, así como un mayor índice de proliferación y aneuploidía (30) . Estudios realizados antes de la introducción de la terapia monoclonal mostraban que la sobreexpresión de HER-2 se relacionaba con un menor tiempo libre de enfermedad, (31) (32) (33) y también con desarrollo de resistencia a la terapia hormonal (34,35).

Los ensayos más comúnmente empleados para determinar la expresión de HER2/neu es la inmunohistoquímica (IHC) y la técnica FISH (Fluorescence-In-Situ-Hybridation). Normalmente se emplea el estudio inmunohistoquímico y se reserva el FISH para confirmar casos donde la IHC es dudosa (36). En el ensayo FISH se determina el número de copias para el gen HER2 y la amplificación del mismo. La presencia de la amplificación del gen se implica que existirá respuesta a la terapia con anticuerpos monoclonales. Otras técnicas empleadas para su estudio son la CISH (Chromogenic-In-Situ-Hybridation), La PCR en tiempo real y el ensayo de ELISA (28).

La terapia con trastuzumab (Herceptin[®]), un anticuerpo monoclonal anti-HER2, cambió el panorama clínico para los pacientes que sobreexpresan este receptor, y ha demostrado un aumento de la supervivencia, sobre todo combinado con otras terapias (37). La eficacia e implicaciones del tratamiento de los cánceres de mama que sobreexpresan HER2 se tratarán más profundamente más adelante.

1.3.3.5. Ki-67/MIB-1.

El Ki-67 es una proteína que se expresa el núcleo de las células durante las fases de síntesis y crecimiento, lo que le convierte en un indicador de proliferación celular, cuya expresión se asociaría a un peor pronóstico (38). Esta proteína puede detectarse mediante el empleo del anticuerpo monoclonal MIB-1. Es un anticuerpo de origen murino que puede fijarse al antígeno del Ki-67 en muestras fijadas en formol e incluidas en parafina. (39).

La expresión elevada de MIB-1 se han ido relacionando en diferentes estudios con tumores de mayor tamaño, mayor afectación nodal, menor respuesta a la quimioterapia y menor supervivencia global (40) (41)

1.3.3.6. Clasificación molecular del Cáncer de mama.

Las características genéticas de los tumores determinan factores que influyen en el comportamiento y pronóstico del cáncer de mama. La clasificación molecular de los tumores de mama de fue introducida por primera vez por Perou y cols. En el año 2000 (42), mediante el mapeado de múltiples genes para identificar patrones genéticos que se correlacionasen con el comportamiento del tumor.

Posteriormente la clasificación molecular ha ido evolucionando a una forma que sea más sencilla de realizar en la práctica clínica. Actualmente la clasificación más empleada la del consenso de St. Gallen, que se inició en 2009 y ha tenido varias modificaciones, siendo la más actual la del consenso del año 2013 (43). Esta clasificación emplea los parámetros que se han descrito anteriormente (receptores hormonales, expresión de HER2 y proliferación de Ki-67), y a partir de la combinación de los mismos se ha compuesto un modelo de clasificación molecular que aporte un valor pronóstico a las pacientes con cáncer de mama. Dicha clasificación se muestra en la tabla 4.

SUBTIPO INTRINSECO	CATEGORIA CLÍNICO-PATOLÓGICA	RE	RP	HER2	Ki-67
LUMINAL A	LUMINAL A (Luminal A-Like)	+	+	-	Bajo
LUMINAL B	LUMINAL B HER2 negativo (Luminal B-Like HER2 negative)	+	-	-	Bajo
		+	+	-	Alto
	LUMINAL B HER2 positivo (Luminal B-Like HER2 positive)	+	+ 0 -	+	Alto o Bajo
Sobreexpresión ErB-B2	HER2 positivo puro (Non-luminal HER2 positive)	-	-	+	Alto o Bajo
Basal-like	Triple Negativo	-	-	-	Alto o bajo

Tabla 4. Clasificación molecular del cáncer de mama. Extraído de Goldhirsch y cols. (43)

Bajo esta clasificación, se ha demostrado que el subtipo molecular del tumor se relaciona significativamente con el tamaño tumoral, las metástasis ganglionares, el grado histológico, la recurrencia, la tasa de mortalidad, el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global (44,45).

1.3.3.7. Otros factores biológicos pronósticos

Aunque los marcadores anteriormente descritos son los empleados en la actualidad, existen otros muchos biomarcadores que influyen en el comportamiento y pronóstico de estos cánceres. De hecho, el campo molecular es el territorio donde más se avanza día a día a la hora de encontrar nuevos factores predictivos de la agresividad de los tumores, hasta el punto de que a día de hoy se cuestiona la vigencia de las clásicas estadificaciones anatómicas como única herramienta pronóstica del cáncer de mama, y que el diagnóstico del cáncer debe ir unido al estudio del perfil molecular del tumor (46).

Estos factores, aunque no forman todavía parte de los algoritmos pronósticos, pueden ser útiles para decidir la conducta terapéutica a seguir en algunos casos.

A continuación se detallan brevemente otros biomarcadores que han demostrado utilidad a la hora de establecer el pronóstico del cáncer de mama:

1.3.3.7.1. Análisis del contenido de ADN y de la fracción celular en fase S.

Es un estudio realizado mediante citometría de flujo. Permite identificar el índice de ADN, denominado también “ploidía”, el cual consiste en la relación entre el contenido de ADN en las fases G0/G1 en la población normal y el presente en las células tumorales. Lo más frecuente es encontrar un exceso de ADN en estas células (diploidía, triploidía...). Las formas aneuploides corresponderían a estadios más avanzados y con mayor riesgo de recidiva.

La fracción celular en fase S (SPF), también llamada índice de proliferación, está presentada la relación de células en fase S respecto a las del tejido normal. Su elevación presenta un relación pronóstica con la recidiva y con la supervivencia en pacientes sin afectación ganglionar (47).

1.3.3.7.2. Proteína p-53.

El gen p-53 es un gen supresor de la oncogénesis. Está situado en el brazo p del cromosoma 17, y se ha establecido que aparecen mutaciones de este gen en aproximadamente el 50% de los cánceres, de cualquier tipo. Interviene en las reparaciones del ADN dañado y, si esta reparación no es posible, en la inducción de la apoptosis celular. Su alteración implica que el ADN no reparado se replique durante la división celular, generando un círculo vicioso que termina en la malignización. Las mutaciones del p-53 conllevan una sobreexpresión de la proteína p-53, que puede detectarse en los núcleos celulares mediante técnicas inmunohistoquímicas.

En el cáncer de mama, se ha observado correlación entre la sobreexpresión de p-53 con el periodo libre de enfermedad y con la supervivencia global de los pacientes (48,49) y a una peor respuesta a hormonoterapia y quimioterapia (50).

1.3.3.7.3. Gen bcl-2

Es un gen antiapoptótico que ejerce su función manteniendo la integridad de los microtúbulos celulares (51). La expresión de este gen se ha relacionado con mejor respuesta a tratamiento hormonal, y su ausencia con menor supervivencia (52). Puede también emplearse para diferenciar las metastásis de carcinoma de mama de otros tumores, como el gástrico o el pulmonar (53).

1.3.3.7.4. Receptor del Factor de Crecimiento epidérmico Humano (EGFR)

El EGFR forma es un receptor de membrana con actividad intrínseca tirosín-quinasa. La positividad para el EGFR en los tumores mamarios hormonoindependientes (RE y RP

negativos) se asocia positivamente con una mayor frecuencia de metástasis a distancia y superior proliferación celular (54). Aunque en algunos estudios no se ha relacionado directamente con la supervivencia global (55), la positividad parece cobrar más importancia en tumores ya con diagnóstico de afectación axilar, en los que sí se ha establecido como un factor de mal pronóstico general (56).

1.3.3.7.5. Vía PI3K/Akt/mTOR.

Es una vía de las tirosín-quinasa mediada por receptores del factores de crecimiento epidérmico, sobre todo el HER3. Se relaciona con la proliferación y la resistencia a la terapia hormonal. En el momento actual está cobrando gran importancia debido al desarrollo de inhibidores de esta vía, como el everolimus, que se están mostrando eficaces para el tratamiento del cáncer metastásico resistente a hormonoterapia (57). Se ha identificado que alteraciones en esta vía, concretamente a nivel de la proteína PIK3CA, pueden utilizarse para identificar a poblaciones de pacientes que puedan beneficiarse de la terapia con inhibidores de la vía PI3K/Akt/mTOR (58).

1.3.3.7.6. Proteína SP2.

La proteína pS2 (TFF1/pS2) es una molécula inducida por los estrógenos en los carcinomas mamarios. Su elevación se correlaciona inversamente con la proliferación celular (59)

1.3.3.7.7. Catepsina D.

Es una molécula lisosómica (aspartil-proteasa), cuya expresión se relaciona inversamente con la presencia de receptores de estrógenos y progestágenos. Es considerada un marcador de mal pronóstico, relacionada con la actividad mitótica y la capacidad invasora del tumor (60,61)

1.3.3.7.8. Marcadores serológicos.

Entre los marcadores que se han relacionado con el grado y la proliferación celular se encuentran el CEA y CA15.3 (62,63)

1.3.3.7.9. Marcadores genéticos.

De la misma manera que la proteína P53 es una consecuencia de la alteración del cromosoma p53, todos los marcadores serológicos descritos anteriormente son en realidad reflejo de la presencia o alteraciones de genes presentes en las células del organismo. En el momento actual se pretende conocer el cáncer a un nivel molecular, intentando identificar los genes o conjuntos de genes que puedan identificar la aparición, comportamiento y respuesta al tratamiento del cáncer. Para ello, se han elaborado test de valoración de expresión genética o proteómica, los cuales constituyen pruebas que analizan simultáneamente un conjunto

determinado de genes o proteínas, permitiendo la valoración de múltiples factores que intervienen en el control de la proliferación, agresividad o respuesta al tratamiento. Entre los test que han demostrado utilidad clínica merecen destacarse los siguientes (64):

Test Genéticos – Valoran múltiples genes, en conjuntos que van desde los 11 a los 97 genes. Algunos de ellos son el OncotypeDX, MammaPrint, EndoPredict (EP) The Breast Cancer Index (BCI) The Genomic Grade Index (GGI).

Test proteómicos – Valoran la expresión de proteínas, combinando también la expresión de los receptores más conocidos (RE, RP, HER2, etc...). Ejemplos son el Mammostrat o el inmunohistochemical (IHC) 4.

A través de la investigación molecular se realizan también constantes avances en la identificación de nuevas dianas que puedan servir como objetivos a futuros tratamiento de los diferentes tumores. Es un campo de extrema complejidad donde día a día se van produciendo avances y nuevos descubrimientos.



1.4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA.

Como se ha referido anteriormente, el cáncer de mama refleja un panorama extenso con numerosos factores que condicionan su diagnóstico y pronóstico. Estos factores van todos ellos encaminados a la valoración del tratamiento más apropiado para cada paciente adaptado a las características del tumor, lo que conlleva también que el tratamiento del cáncer de mama constituya también un campo dinámico y variable.

Los factores que van a definir de forma más directa el tratamiento a realizar son el tamaño tumoral, la afectación linfática axilar, la presencia de metástasis, así como el comportamiento biológico del tumor (histología, expresión de receptores).

El tratamiento del cáncer de mama se sostiene a día de hoy sobre dos pilares fundamentales, el tratamiento locorregional sobre la zona afectada y el tratamiento sistémico. Cada uno de ellos se divide a su vez de dividen en tres áreas fundamentales (65):

Terapia locorregional

- Tratamiento quirúrgico.
- Biopsia selectiva del ganglio centinela.
- Radioterapia.

Terapia sistémica

- Quimioterapia.
- Terapia dirigida con anticuerpos y otras dianas biológicas.
- Tratamiento hormonal.

1.4.1. Terapia Locorregional.

1.4.1.1. Tratamiento quirúrgico.

El objetivo de la cirugía es conseguir el control local de la enfermedad, obtener información pronóstica y definir la estrategia terapéutica más conveniente. Consiste en la extirpación del tumor, ya sea mediante mastectomía o bien mediante cirugía conservadora y el control de los ganglios axilares ipsilaterales a la mama.

La mejora en las técnicas diagnósticas y la aplicación de programas de screening ha permitido que el diagnóstico del cáncer se efectúe en estadios más precoces, lo que ha hecho evolucionar profundamente la cirugía de este tipo de tumores en los últimos años. En estos tumores sitos en estadios tempranos, la cirugía conservadora de la mama (cuadrantectomía, segmentectomía), acompañada de quimioterapia se ha ido imponiendo progresivamente a la mastectomía radical, presentando similares tasas de supervivencia y recurrencia mientras que la comorbilidad y el resultado estético posterior a la cirugía es mucho mejor. (66)

Se han presentado controversias acerca del margen libre de enfermedad adecuado que debe presentar la pieza en el caso de una cirugía conservadora, pues existen estudios que señalan que hasta un 25% de pacientes sometidas a segmentectomía deben volver a ser reintervenidas por escasez de estos márgenes (67). Este tema sigue en controversia en la actualidad, pues, aunque parece demostrado que las pacientes con márgenes libres presentan menos recidivas locales, no se encuentra correlación entre las pacientes que son reintervenidas posteriormente para aumentar los márgenes con las recidivas posteriores (68).

Por otro lado, también se hacen avances en la mejora en las indicaciones de la mastectomía. Como se describió anteriormente, en la actualidad el uso de indicadores moleculares está cobrando una gran relevancia a la hora de predecir recidivas en pacientes más allá de factores como la edad, el tamaño tumoral o la afectación ganglionar axilar. Estudios recientes han reportado buenos resultados del empleo de test de batería de genes como el PAM-50 (69) o el endopredict (70). Se espera que en el futuro este tipo de test estén integrados dentro de los protocolos diagnósticos del cáncer de mama y contribuyan junto con los factores clásicos a la toma de decisiones respecto a la cirugía de las pacientes (71).

1.4.1.2. Biopsia selectiva del ganglio centinela.

Desde su puesta en marcha alrededor del año 2000, la biopsia selectiva del ganglio centinela se ha convertido en una técnica de rutina estándar para la estadificación de la región axilar en pacientes sin evidencia clínica de afectación de la misma, con una reducción de la morbilidad quirúrgica (72).

La biopsia selectiva del ganglio centinela consiste en la localización de los ganglios a los que drena la lesión tumoral mamaria, usualmente situados en la región axilar, aunque también se pueden hallar en otras localizaciones (ganglios de la región mamaria interna, claviculares u otras localizaciones aberrantes) mediante la administración un contraste que circula por la vía linfática y que se inyecta en la zona periférica a la lesión. El contraste más comúnmente empleado es el ^{99m}Tc -nanocoloide, que es un radiotrazador, por lo que la administración del mismo para la localización del ganglio centinela es llevada a cabo por médicos nucleares. Posteriormente, en el acto quirúrgico, se extraen los ganglios centinelas y se realiza el análisis de los mismos. Se ha demostrado que la negatividad del ganglio centinela tras la biopsia presenta un número de recidivas muy bajo, similar al de las pacientes a las que se le realiza linfadenectomía (73,74).

En la actualidad se está llevando más allá la utilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela incluso en algunos casos donde el ganglio es positivo.

Se ha planteado la necesidad de la linfadenectomía cuando existe la presencia de micrometástasis en el ganglio centinela. Ensayos clínicos recientes (75), uno de ellos realizado en España (76), no han mostrado diferencias en la tasa de recurrencias entre la biopsia del ganglio centinela y la linfadenectomía en pacientes con micrometástasis.

El cambio reciente de mayor impacto en la práctica de la biopsia del ganglio centinela viene dado por el estudio ACOSOG Z0011, el cual, además de consensuar la seguridad del ganglio centinela en ganglios con micrometástasis, refiere también que aquellas pacientes con tumores T1-T2, que vayan a recibir radioterapia y que no presenten más de dos ganglios positivos no presentan un número significativamente mayor que las pacientes en la misma situación a las que se les realiza linfadenectomía (77).

Existe por último otro punto de controversia en la actualidad, que es la discusión acerca de la pertinencia de realizar la biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes que van a recibir quimioterapia neoadyuvante. En ensayos realizados recientemente (ACOSOG Z1017 (78), SENTINA (79)) parece demostrada la evidencia de que la biopsia del ganglio centinela debe realizarse antes que someter a la paciente a neoadyuvancia, dado la mayor tasa de falsos negativos en el ganglio centinela por ausencia de migración del trazador tras el tratamiento neoadyuvante (80). Otro aspecto que se discute actualmente es la posibilidad de realizar la biopsia del ganglio centinela en pacientes con afectación axilar clínicamente positiva de inicio y que han presentado respuesta completa en la axila tras la neoadyuvancia. Debido también a los posibles falsos negativos tras el tratamiento en estos casos, la evidencia no está totalmente a favor del ganglio centinela post-neoadyuvancia y por el momento se sigue recomendando la linfadenectomía (81).

1.4.1.3. Radioterapia.

El objetivo de la radioterapia es el de eliminar los restos microscópicos que pueden quedar tras el tratamiento quirúrgico. En la actualidad está indicada en las pacientes con estadios I-II a las que se les va a realizar cirugía conservadora de mama, como alternativa a la mastectomía. La combinación cirugía conservadora-radioterapia ha demostrado buenos resultados en la evolución de las pacientes, con similares tasas de recurrencia que las sometidas a mastectomía (82). En las pacientes con cánceres de mama localmente avanzados la radioterapia se emplea como tratamiento estándar unido a la cirugía completa de la mama. En estas pacientes, la radioterapia de la pared torácica y de las regiones ganglionares adyacentes conduce a menor incidencia de recidivas, afectación metastásica y a un aumento de la supervivencia global de las pacientes (83).

Dado el incremento de casos en los que el cáncer es diagnosticado en estadios más precoces, y al desarrollo de factores predictores pronósticos, como pueden ser la clasificación molecular de los tumores, que permite diferenciar grupos de tumores de los que se espera buena respuesta al tratamiento sistémico (Luminales A), la tendencia de los estudios actuales es intentar delimitar todavía más el rango de las pacientes que realmente se benefician de la radioterapia, y si pueden existir casos en los que su uso pudiera no ser necesario. Así, se ha determinado que en casos de pacientes mayores, con tumores que expresan receptores de estrógenos en estadios cT1-T2 cN0 es aceptable el uso de cirugía conservadora sin

radioterapia complementaria, aunque se ha visto que las pacientes jóvenes en la misma situación siguen beneficiándose de la misma (84).

Otro campo de interés en la actualidad respecto a la radioterapia, como se refirió anteriormente en el apartado del ganglio centinela, es la afirmación por parte del estudio ACOSOG Z0011 de que la radioterapia aplicada a pacientes cT1-T2 con 1-2 ganglios centinelas positivos es una alternativa aceptable a la linfadenectomía axilar (77).

1.4.2. Tratamiento sistémico.

La quimioterapia, bien adyuvante o neoadyuvante, es una parte fundamental del tratamiento sistémico del cáncer de mama. Su objetivo es el empleo de fármacos con actividad citoestática, o bien dirigidos a dianas expresadas en las membranas celulares, con el fin de destruir las células tumorales que puedan quedar tras el tratamiento locorregional y así eliminarlas del organismo.

Los avances en la quimioterapia, unidos al resto de técnicas terapéuticas disponibles actualmente para el cáncer de mama, han logrado que se puedan emplear con intención curativa, salvo en aquellos casos muy avanzados, y, aun cuando no se logre erradicar de forma total la enfermedad, está demostrado que su administración conlleva un importantísimo aumento de la supervivencia y un descenso de la aparición de recidivas y de metástasis a distancia.

La quimioterapia en el cáncer de mama ha ido pues evolucionando enormemente a lo largo de los últimos años, y como resumen de los avances más importantes a señalar, resaltaremos los siguientes:

- Se ha demostrado la mayor eficacia de la terapia múltiple en relación al empleo de un fármaco aislado. Así, a día de hoy ningún tratamiento de cáncer de mama se hace con un único fármaco, sino con alguna combinación de dos o más, según el estadio del tumor y sus características biológicas.
- El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-HER2 ha cambiado radicalmente las pautas de tratamiento en las pacientes que expresan este tipo de receptores, de forma que una de las primeras elecciones a la hora de elegir la pauta de tratamiento que seguirá una paciente a día de hoy viene condicionada por la presencia o no de positividad HER2.
- La terapia neoadyuvante está cobrando cada vez más importancia, permitiendo la cirugía en pacientes no operables de inicio o aportando otras ventajas tales como la respuesta a nivel de los ganglios axilares. A día de hoy, se están realizando múltiples estudios acerca del empleo de quimioterapia neoadyuvante y su impacto sobre el resto de técnicas terapéuticas, sobre todo las técnicas locorregionales (cirugía, biopsia del ganglio centinela y radioterapia).

1.4.2.1. Quimioterapia. Pautas de tratamiento.

1.4.2.1.1. Pautas de tratamiento empleadas en el cáncer de mama inicial.

En la tabla 5 se muestran las pautas de tratamiento adyuvante/neoadyuvante más aceptadas, según la última guía de la NCCN (National Cancer Comprehensive Network) (85).

PAUTAS DE TRATAMIENTO PARA CARCINOMAS HER2 POSITIVO	PAUTAS DE TRATAMIENTO PARA CARCINOMAS HER2 NEGATIVO
Pautas Recomendadas	Pautas Recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> • AC Dosis Densa (Doxorubicina/Ciclofosfamida) seguida de Paclitaxel cada 2 semanas • AC Dosis Densa (Doxorubicina/Ciclofosfamida) seguida de paclitaxel semanal • TC (Docetaxel/Ciclofosfamida) 	<ul style="list-style-type: none"> • AC seguida de Taxano + Trastuzumab ± Pertuzumab • TCH (Docetaxel/Carboplatin/Trastuzumab) ± Pertuzumab
Otras Pautas Aceptadas	Otras Pautas Aceptadas
<ul style="list-style-type: none"> • AC Dosis Densa (Doxorubicina/Ciclofosfamida) • AC (Doxorubicina/Ciclofosfamida) (Cat. 2B) • FAC (5-Fluoracilo/Doxorubicina/Ciclofosfamida) • FEC (5-Fluoracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida) • CMF (Ciclofosfamida/Metotrexato/5-Fluoracilo) • AC seguida de Docetaxel cada 3 semanas • AC seguida de Paclitaxel semanal • EC (Epirubicina/Ciclofosfamida) • FEC seguida de Taxano (Docetaxel o Paclitaxel) • FAC seguida de Taxano (Docetaxel o Paclitaxel) • TAC (Docetaxel/Doxorubicina/Ciclofosfamida) 	<ul style="list-style-type: none"> • AC seguida de docetaxel + Trastuzumab ± Pertuzumab • Docetaxel + Ciclofosfamida + Trastuzumab • FEC seguida de Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumab • FEC seguido de Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab • Paclitaxel + Trastuzumab • Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel seguidos de FEC • Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel seguidos de FEC

Tabla 5. Tratamiento quimioterápico adyuvante/neoadyuvante del cáncer que mama. Resumen de las guías de práctica clínica de la NCCN (85).

1.4.2.1.2. Pautas de tratamiento empleadas en el cáncer de mama metastásico.

A diferencia de la quimioterapia para el cáncer en estadios I-III, en el cáncer metastásico no se ha demostrado que la poliquimioterapia sea significativamente superior al empleo de agentes únicos, por lo que su uso está aceptado como pauta de tratamiento a emplear.

En el caso del cáncer de mama recurrente, los regímenes quimioterápicos cambian tanto en pautas como en la duración del tratamiento. A continuación se muestran en la tabla 6 las pautas más aceptadas según la NCCN (86).

MONOTERAPIA	POLIQUIMIOTERAPIA	CARCINOMAS HER2 POSITIVOS
Agentes recomendados en monoterapia	Combinaciones Aceptadas	Tratamiento de primera línea de HER2 positivos- Recomendados
<i>Antraciclinas</i> <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina • Doxorubicina Liposomal Pegilada <i>Taxanos</i> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel <i>Anti-Metabolitos</i> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina • Gemcitabina <i>Otros inhibidores de microtúbulos</i> <ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbina • Eribulina 	<ul style="list-style-type: none"> • FAC (5-Fluoracilo/Doxorubicina/Ciclofosfamida) • FEC (5-Fluoracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida) • AC (Doxorubicina/Ciclofosfamida) • EC (Epirubicina/Ciclofosfamida) • CMF (Ciclofosfamida/Metotrexato/5-Fluoracilo) • Docetaxel/Capecitabina • GT (Gemcitabina/Paclitaxel) • Gemcitabina/Carboplatino • Paclitaxel/bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab+Trastuzumab+Docetaxel • Pertuzumab+Trastuzumab+Paclitaxel
Otros agentes en monoterapia		Tratamiento de primera línea de HER2 positivos- Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • Carboplatino • Docetaxel • Paclitaxel unido a albúmina • Cisplatino • Epirubicina • Ixabepilona 		<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab • Trastuzumab+Paclitaxel±carboplatino • Trastuzumab+Docetaxel • Trastuzumab+Vinorelbina • Trastuzumab+Capecitabina
		Tratamiento de enfermedad HER2 positiva ya expuesta previamente a trastuzumab
		<ul style="list-style-type: none"> • Ado-Trastuzumab emtansina (T-DM1) • Lapatinib + Capecitabina • Trastuzumab+Capecitabina • Trastuzumab+Lapatinib • Trastuzumab+otros agentes

Tabla 6. Tratamiento quimioterápico del cáncer que mama metastásico. Resumen de las guías de práctica clínica de la NCCN (86).

1.4.2.2. Principales agentes quimioterápicos empleados en el cáncer de mama.

Describimos a continuación brevemente los fármacos más importantes que componen estas pautas y su funcionamiento. De entre ellos, las antraciclinas y los anticuerpos monoclonales anti-HER2 serán tratados con más profundidad más adelante, al ser uno de los objetos principales de nuestro estudio:

1.4.2.2.1. Antraciclinas

Son los quimioterápicos más comúnmente empleados en el cáncer de mama desde hace años. Son antibióticos glicosídicos de tipo quinonas con un potente efecto quimioterápico, por lo que son empleadas en una amplia variedad de tumores, incluyendo además de los tumores mamarios, los linfomas, las leucemias y sarcomas de partes blandas (87). Las antraciclinas con mayor aplicación clínica actual son la doxorubicina (también denominada adriamicina), la daunorrubicina y la idarrubicina. A partir de éstas se obtienen

además moléculas sintéticas derivadas como la epirubicina (4'-epi-doxorrubicina) y el mitoxantreno. (88) De ellas, la doxorubicina y la epirubicina son las empleadas para el tratamiento del cáncer de mama en el momento actual, mientras que las otras adriacinas tienen otros campos de aplicación (89).

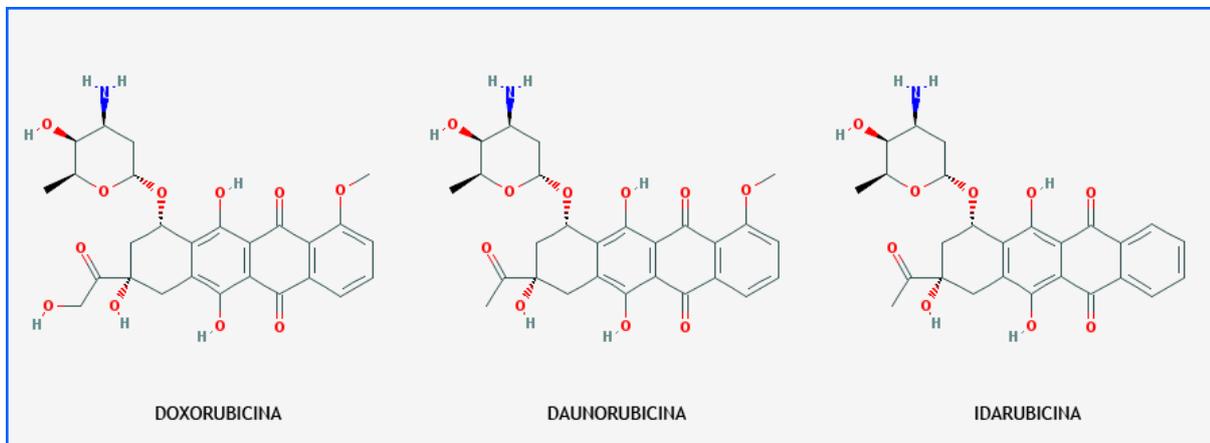


Figura 2. Estructura molecular de la doxorubicina, daunorubicina e idarubicina.
Fuente: www.cancerindex.org

La función de las antraciclinas se lleva a cabo por diferentes mecanismos:

- Acción sobre el DNA. Las antraciclinas se unen directamente al ADN intercalándose entre pares de base de la cadena helicoidal, preferentemente en regiones ricas en pares G-C (90). También inhiben la función de la topoisomerasa II, impidiendo la reparación del ADN. Realizan esta acción formando un complejo ternario estable compuesto por el ADN, la topoisomerasa y la antraciclina, que deriva en la fragmentación del ADN y el bloqueo de la síntesis de ADN y ARN (91). Las antraciclinas son, además, un activador del gen P53 que induce la apoptosis de las células tumorales.
- Formación de radicales libres. Las antraciclinas son unos potentes quelantes del hierro, uniéndose a éste para formar complejos hierro-antraciclinas. Estos complejos se unen al ADN y a las membranas celulares formando radicales libres, con el subsiguiente daño celular. (92) . Este metabolismo del hierro puede ser también responsable de la cardiotoxicidad secundaria al uso de antraciclinas. También producen intermediarios semiquinónicos al reaccionar con la reductasa del citocromo P450, la xantinoosidasa o la NADH-deshidrogenasa, los cuales, en presencia de oxígeno, dan lugar a radicales libres de éste último, los cuales realizan acciones de peroxidación de los lípidos de las membranas celulares (93).

- También realizan acción directa a nivel de las membranas celulares. Por su elevada lipofilia interactúan con los lípidos de la membrana interfiriendo la transducción de señales intracelulares como la de la proteína-quinasa-C y la vía de los fosfatidilinositoles. (94)

Tras la doxorubicina, la epirubicina es la antraciclina más empleada para tratar en cáncer de mama. Es un análogo de la doxorubicina que ha mostrado similar eficacia y menos cardiotoxicidad a similares dosis entre ambas (95,96). La cardiotoxicidad de la epirubicina es menor cuando se administra en forma de perfusión continua que en forma de bolo (97). Un metaanálisis de 13 estudios comparando la eficacia y cardiotoxicidad de la doxorubicina y la epirubicina mostró una menor proporción de efectos adversos miocárdicos en los pacientes tratados con epirubicina (98).

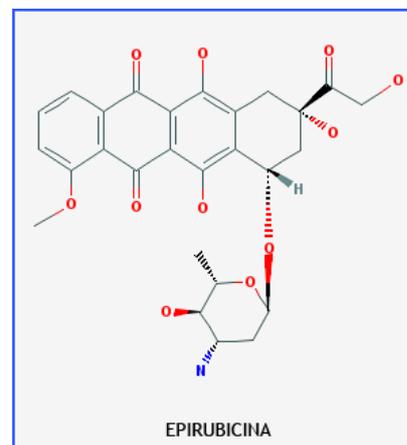


Figura 3. Estructura molecular de la epirubicina.

Fuente: www.cancerindex.org

Como se muestra en las pautas de tratamiento referidas en las tablas 5 y 6, las antraciclina forman parte de prácticamente todas ellas, en combinación con al menos otro quimioterápico (ciclofosfamida, 5-fluoracilo), siendo las combinaciones más reconocidas la de doxorubicina + ciclofosfamida (AC), doxorubicina + ciclofosfamida + 5-fluoracilo (FAC) y epirubicina + ciclofosfamida + 5-fluoracilo y con la posible asociación de un taxano.

Existen pautas de tratamiento aceptadas que no incluyen las antraciclina, como por ejemplo la combinación de ciclofosfamida+metotrexate+5-fluoracilo (CMF), o la de docetaxel + carboplatino + trastuzumab (TCH) (99). Existen multitud de estudios que muestran la eficacia de las pautas que incluyen antraciclina; así, se ha visto que la terapia con FEC parece superior a la CMF en cuanto a supervivencia (100). Estudios retrospectivos muestran la evidencia de que las terapias que incluyen antraciclina son superiores a las que no las incluyen en pacientes con tumores HER2-positivos (101). En los últimos años se están llevando a cabo estudios que evalúen la eficacia de terapias que no contienen antraciclina, para evitar los efectos adversos de las mismas. Estas terapias estarían enfocadas sobre todo a pacientes HER2 positivas que se puedan beneficiar del efecto combinando del trastuzumab y los taxanos (102). Actualmente las guías de práctica clínica aceptan como terapia el tratamiento sólo con paclitaxel y trastuzumab en pacientes HER2 positivas en estadios iniciales que pudieran presentar alguna morbilidad. Sin embargo, aunque esta pauta reduce las comorbilidades del tratamiento, existen controversias en cuanto a que su eficacia no está resultando igual a la hora prevenir recidivas que las pautas que incluyen antraciclina (103).

En terapias neoadyuvantes, sin embargo, parece que se pueden obtener similares respuestas patológicas completas sin antraciclinas, aunque sólo en pacientes HER2 positivas que se beneficien del efecto combinado de los taxanos y el trastuzumab (104).

1.4.2.2.2. Ciclofosfamida

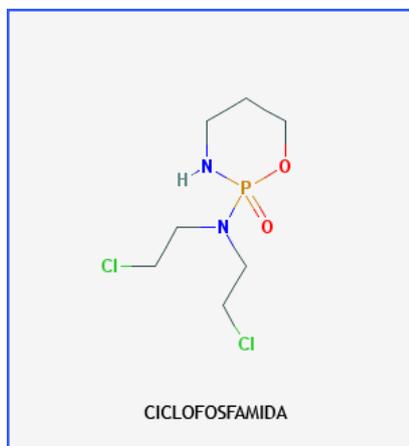


Figura 4. Estructura molecular de ciclofosfamida.

Fuente: www.cancerindex.org

La ciclofosfamida es un fármaco perteneciente a la familia de los alquilantes, y que tiene propiedades antineoplásicas e inmunosupresoras. Para poder ejercer su función, la ciclofosfamida necesita ser activada por el sistema de enzimas microsomales hepáticas para ser citotóxico. Esta enzimas transforman primero la ciclofosfamida en aldofosfamida y 4-hidroxíciclofosfamida, y para posteriormente convertirlas en acroleína y fosforamida, dos potentes sustancias alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes forman unos puentes que impiden la duplicación del mismo y provocan la muerte de la célula. (105) Es un fármaco ampliamente utilizado, no sólo en el cáncer de mama, sino también en el cáncer de ovario, pulmón, neoplasias hematológicas (Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica aguda), mieloma múltiple,

neuroblastoma y retinoblastoma. Por su actividad inmunosupresora, también se emplea en reumatología para tratar enfermedades de tipo inmune como el síndrome nefrótico, la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide, la enfermedad injerto contra huésped y el rechazo después de los trasplantes de órganos.

1.4.2.2.3. 5-Fluoracilo

El 5-fluoruracilo (5-FU) es una pirimidina fluorada, concretamente el uracilo, con un átomo de flúor en la posición 5. del uracilo en un átomo de flúor añadido en la posición 5. El 5-fluoruracilo es un antimetabolito que inhibe la timidilato-sintetasa, causando efectos sobre el ADN y el ARN. (106)

Para realizar su efecto sobre el ADN, el 5-fluoracilo debe ser transformado a fluordesoxiuridina monofosfato por la célula, y esta molécula producirá la inhibición de la timidilato-sintetasa. El timidilato es un precursor necesario para formar la timidina trifosfato, uno de los desoxiribonucleótidos que forman la cadena de ADN, por lo que su bloqueo interrumpe la síntesis del mismo.

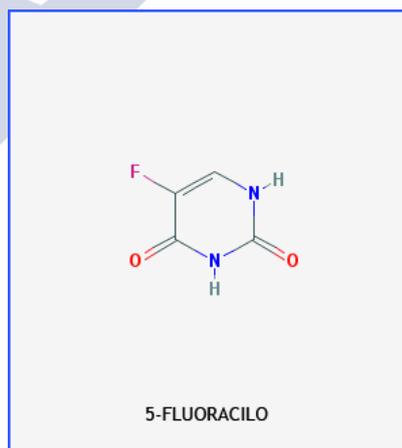


Figura 5. Estructura molecular del 5-Fluoracilo.

Fuente: www.cancerindex.org

Para incorporarse al ARN, el 5-fluoracilo se transforma por varias vías enzimáticas en trifosfato de fluoracilo, el cual es incorporado al ARN, bloqueando su función.

El 5-fluoruracilo es ampliamente utilizado en combinación con otros fármacos en el tratamiento de muchos tumores sólidos, incluyendo los tumores de mama, cánceres colorectales y cáncer de cabeza y cuello.

En el momento actual se estudia sobre todo las causas que pueden producir resistencias al tratamiento con 5-fluoracilo. Como hemos descrito, el 5-fluoracilo debe transformarse a formas activas mediante varias vías enzimáticas. Los últimos estudios realizados refieren como claves en la resistencia/sensibilidad de las células al 5-fluoracilo las mutaciones de cuatro enzimas: la timidilato sintetasa, la metiltetrahidrofolato reductasa, la dihidropirimidin-deshidrogenasa y la timidina-fosforilasa. (107)

1.4.2.2.4. Taxanos

Los taxanos, el paclitaxel y el docetaxel, son fármacos citoesqueléticos, que se unen a los microtúbulos de las células. (108) El paclitaxel fue el primero en aislarse, siendo el docetaxel un análogo semisintético derivado de este. Son fármacos ampliamente aceptados para el tratamiento del cáncer de mama, de ovario y de pulmón. (109)

Los microtúbulos están formados por heterodímeros de subunidades α -tubulina y β -tubulina, y es preciso que permanezcan en un estado dinámico para que sea posible la división celular. (110) Los taxanos se unen a la α -tubulina, fijando los microtúbulos y conduciendo así a la apoptosis celular. (111)

La utilidad de los taxanos en el cáncer de mama viene avalada por múltiples de estudios que afirman que su adición al resto de quimioterápicos mejora la supervivencia de las pacientes (112) (113) La aplicación de los taxanos está también reconocida en la terapia de las pacientes HER2 positivas en combinación con el trastuzumab (114) (115), aunque también se ha descrito que su empleo puede potenciar el efecto cardiotoxico de estos radiofármacos (116).

La resistencia al tratamiento con taxanos no es infrecuente; y parece venir dada en su mayor parte por variaciones en la codificación de las tubulinas α y β (117), aunque los genes que intervienen en estas modificaciones no están todavía definidos en su totalidad. También se estudia la posibilidad de resistencia por cambios producidos por los propios taxanos en la estructura de las tubulinas (118).

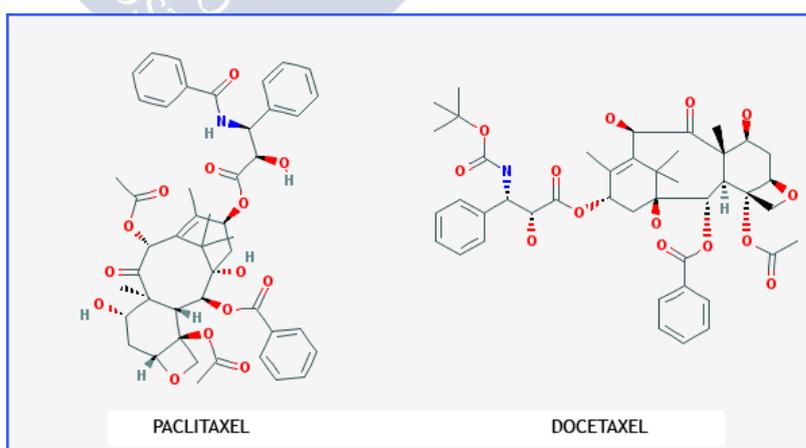


Figura 6. Estructura molecular del paclitaxel y el docetaxel.

Fuente: www.cancerindex.org

1.4.2.3. Terapia dirigida.

1.4.2.3.1. Terapia con anticuerpos anti-HER2.Trastuzumab.

El HER2 es uno de los cuatro componentes de la familia de los HER, los receptores del crecimiento epidérmico humano, formada por el HER-1(o EGFR), HER2, HER3, y HER4. (119) También son conocidos como receptores ErbB porque están codificados por los genes ERBB. Son receptores con actividad tirosin-quinasa que activan múltiples vías metabólicas que intervienen en la proliferación, migración, diferenciación, angiogénesis y resistencia a la apoptosis de las células celular (vía de las MAP-quinasas, la PI3K/Akt, los STAT, la fosfolipasa C y la proteín-quinasa C). La sobreexpresión de estos genes conlleva por tanto un gran aumento de la agresividad de estos tipos tumorales (120).

Para activarse, estos receptores no sólo tienen que unirse al factor del crecimiento epidérmico, sino que es precisa la formación de un dímero entre dos receptores para que puedan realizar su función. Mientras que el EGFR, el HER3 y el HER4 no dimerizan hasta ser previamente activador por un estímulo, la conformación del HER2 le permite dimerizar en cualquier momento, de ahí que su importancia en la activación de vías que favorezcan el desarrollo del cáncer de mama. El HER2 en concreto activa la vía de las MAP-Quinasas, que intervienen en la indicción de la proliferación celular y la angiogénesis (121).

La sobreexpresión del receptor HER2 para el factor de crecimiento epidérmico humano se observa en el 15-20% de todos los cánceres de mama (122). Antes de la aplicación de la terapia dirigida contra este receptor, el diagnóstico de tumores que sobreexpresaban HER2 implicaba un peor pronóstico, una agresividad mayor del comportamiento del tumor y en definitiva una menor supervivencia (123,124).

La introducción del trastuzumab (Herceptin[®]), que comenzó a administrarse a partir de 1998 (125), cambió de forma radical este panorama. El trastuzumab (rhMAB HER2) es un anticuerpo monoclonal recombinante obtenido por ingeniería genética. Es una inmunoglobulina IgG1 kappa que contiene una región idéntica a la inmunoglobulina humana unida a una porción de una proteína murina susceptible de actuar como ligando del receptor para HER2. El Trastuzumab se une al HER2 a nivel del subdominio 4 del mismo (126).

Uno de los primeros estudios, realizado por Slamon (127), demostró que la terapia con trastuzumab respecto a la quimioterapia sola conducía a una mejoría de la respuesta (50% vs 32% $p > 0,001$), del tiempo libre de recurrencias (7,4 vs 4,6 meses; $p < 0,001$) y a la supervivencia global (25,1 meses vs 20,3 meses; $p = 0,046$). Desde ese momento, los estudios realizados han venido probando su eficacia con similares resultados (128).

El trastuzumab comenzó a administrarse sólo o en conjunto con el paclitaxel como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama (129), pero pronto se comprobó su eficacia en combinación con otros fármacos. A partir de 2009 se demostró también su utilidad en pacientes con carcinoma metastásico, y que podía administrarse en combinación con otros

fármacos que ya se empleaban en estos cánceres (capecitabina, vinorelbina) (130). Actualmente, todas las terapias adyuvantes de cánceres de mama que expresan receptores HER2 incluyen el Trastuzumab entre los tratamientos a administrar.

La terapia con el trastuzumab ha ido evolucionando a lo largo de estos años. En primer lugar se demostró su eficacia en la administración conjunta con las antraciclina, siempre y cuando se controlasen los efectos secundarios que podrían producirse.

También se ha descrito la sinergia del trastuzumab con la terapia hormonal en pacientes que también expresan receptores de estrógenos. Así, la combinación de ambos medicamentos parece mejorar el periodo libre de enfermedad de las pacientes (131,132), aunque no se estableció un claro aumento de la supervivencia global (133).

1.4.2.3.2. Otras terapias con fármacos dirigidos.

En los años siguientes se han desarrollado estudios que valoran la acción del trastuzumab con otros fármacos que también actúan contra el HER2. A este conjunto de terapias se le han denominado terapias de bloqueo dual anti-HER2, y son uno de los campos donde más desarrollo se está realizando en el momento actual.

En 2007 se introdujo el lapatimib, una molécula con actividad inhibidora de tirosinquinasa, que actúa frente a los receptores HER1 y HER2, como tratamiento complementario para las pacientes que desarrollaban resistencia al trastuzumab (134).

En los últimos años se han realizado muchos estudios valorando la eficacia del doble bloqueo de HER2 con trastuzumab y lapatimib. Uno de los más destacados, el estudio NEO-ALTTO, que observó un aumento de las remisiones completas con la combinación de los dos fármacos (135). Un metaanálisis reciente de los ensayos clínicos realizados hasta ahora confirma que el bloqueo dual del HER2 se presenta más eficaz en el marco del tratamiento adyuvante, pero en pacientes metastásicas la mejoría respecto a la monoterapia todavía no está definida (136).

En un ensayo reciente se ha valorado el empleo del lapatimib como alternativa al trastuzumab en la terapia de primera línea del cáncer de mama, aunque su eficacia ha resultado menor en términos de periodo libre de enfermedad y presentó mayor toxicidad que la terapia con trastuzumab, por lo que su indicación se continúa manteniendo para los casos en los que ya se haya realizado previamente tratamiento con trastuzumab (137).

El pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal que inhibe la dimerización del HER2, especialmente la heterodimerización entre el HER2 y el HER3 (138). Un importante ensayo clínico realizado para valorar la eficacia del trastuzumab junto con el pertuzumab respecto al trastuzumab sólo (Ensayo CLEOPATRA) está arrojando resultados positivos respecto a la mejoría respecto al tiempo de remisión de la enfermedad (139).

Por otro lado, se ha valorado la posibilidad de la terapia monoclonal dirigida a dos dianas diferentes, con la inclusión del bevacizumab, un anticuerpo dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (Vascular endothelial growth factor; VEGF). Sin embargo,

en este caso los ensayos realizados no están mostrando una clara mejoría en la eficacia del tratamiento respecto a la monoterapia (140).

Uno de los últimos avances en la terapia basa en el trastuzumab es el desarrollo de conjugados fármaco-anticuerpo. El trastuzumab-emptasina (T-DM1) es un fármaco que combina un inhibidor de los microtúbulos (DM1) con el trastuzumab en una sola molécula, uniendo ambos agentes por medio de una unión tioéter estable (141). El T-DM1 ha sido aprobado recientemente en Estados Unidos para su uso en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (142), gracias a los últimos estudios realizados que han demostrado una mayor eficacia del mismo comparándolo con la combinación lapatimib-capecitabina (143).

1.4.2.4. Tratamiento hormonal.

Las principales pautas de tratamiento hormonal propuestas por las guías de la NCCN se muestran en las tablas 7 y 8 (144):

Mujeres Premenopausicas	<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifeno 5 años (Categoría 1) ± Tratamiento supresión ovárica (categoría 2B) 	Postmenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la aromatasa 5 años o Tamoxifeno hasta completar 10 años
		Premenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifeno hasta completar 10 años o No más terapia hormonal
Mujeres Postmenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la aromatasa 5 años o Tamoxifeno 2-3 años o Inhibidor de la aromatasa 2-3 años 		<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la aromatasa hasta completar 5 años o Inhibidor de la aromatasa a mayores hasta un máximo de 5 años
			<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifeno hasta completar 5 años
	<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifeno 4,5-6 años 		<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la aromatasa durante 5 años o Tamoxifeno hasta completar 10 años
	Mujeres con contraindicaciones a inhibidores de la aromatasa		<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifeno 5 años o Considerar Tamoxifeno 10 años

Tabla 7. Tratamiento hormonal adyuvante del cáncer de mama. Resumen de las guías de práctica clínica de la NCCN (144).

Premenopáusicas	<ul style="list-style-type: none"> • Ablación/Supresión de la función ovárica 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor aromatasa no esteroideo (Anastrozol, Letrozol) • Inhibidor aromatasa esteroideo (Exemestano) • Exemestamo+Everolimus • Palbociclib+Letrozol • Fulvestrant • Tamoxifeno o Toremifeno • Megestrol acetato • Flouximesterona • Etilnil-estradiol
Postmenopáusicas		

Tabla 8. Tratamiento hormonal del cáncer de mama metastásico. Resumen de las guías de práctica clínica de la NCCN (144).

Existen dos tipos de agentes principales en el tratamiento hormonal en el momento actual: los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos y los inhibidores de la aromatasa.

1.4.2.4.1. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE).

Tamoxifeno

El tamoxifeno es el primero de los fármacos denominados moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Su estructura química del es parecida a la del dietilstilbestrol, pero a diferencia de éste el tamoxifeno posee una cadena lateral que le confiere su actividad antiestrogénica.

El tamoxifeno ejerce su función mediante a través de su unión a los receptores de estrógenos, induciendo en ellos un cambio conformacional. Este cambio puede producir actividad tanto agonista como antagonista de las vías metabólicas relacionadas con este receptor. A consecuencia de esto, la expresión de los genes que dependen de estos receptores queda bloqueada o alterada. El resultado final del tamoxifeno sobre la célula tumoral es la de actuar como citoestático, produciendo una reducción de la actividad de la DNA-polimerasa, un deterioro en la utilización de timidina, un bloqueo de la captación de estradiol y una respuesta estrogénica disminuída. El tamoxifeno reduce los niveles del factor de crecimiento insulin-like tipo 1, un factor que estimula la proliferación de las células tumorales e induce la secreción del factor de transformación del crecimiento (TGF-b), un factor que actúa como inhibidor del crecimiento de las células tumorales. La mayor parte de la actividad del tamoxifeno se observa cuando la célula tumoral se encuentra en la fase G-2 del ciclo.

El tamoxifeno ha demostrado su utilidad como tratamiento complementario eficaz en la profilaxis de recidiva del cáncer de mama RE-positivo, mostrando una reducción de hasta un 48% en la incidencia del cáncer de mama (145).

Otros moduladores selectivos del Receptor de estrógenos.

Dentro de la misma familia que el tamoxifeno, existe otro modulador selectivo de los receptores de estrógenos empleado en la práctica clínica, el raloxifeno, aunque en el caso de este último sus indicaciones clínicas están más orientadas al tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que el tamoxifeno y el Raloxifeno parecen presentar similar efecto antitumoral en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (146)

El toremifeno es un medicamento similar al tamoxifeno aprobado solamente para tratar el cáncer de mama metastásico. No es probable que este medicamento funcione si se ha usado el tamoxifeno y ha dejado de surtir efecto.

Fulvestrant (Faslodex[®]): Es un medicamento que primero bloquea el receptor de estrógeno, y luego también lo elimina temporalmente. Este medicamento no es realmente un MSRE, pues actúa como un antiestrógeno en todo el organismo. El fulvestrant se usa para tratar el cáncer de seno metastásico avanzado, con más frecuencia después que otros medicamentos hormonales (como el tamoxifeno y a menudo un inhibidor de la aromatasas) han dejado de surtir efecto. Los efectos secundarios comunes a corto plazo pueden incluir sofocos repentinos, sudoración nocturna, náusea leve y cansancio. Debido a que bloquea el estrógeno, en teoría podría causar debilidad de los huesos (osteoporosis) si se toman por mucho tiempo. Actualmente sólo está aprobado por la FDA para mujeres que han pasado por la menopausia y que padecen cáncer avanzado de mama y que ya no responde al tamoxifeno ni al toremifeno. Algunas veces se usa “off-label” (sin autorización) en mujeres premenopáusicas, a menudo combinado con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) para que los ovarios dejen de funcionar.

1.4.2.4.2. Inhibidores de la aromatasas.

Los inhibidores de la aromatasas son otro tipo de fármaco hormonal que actúan por otra vía diferente a los moduladores del receptor esteroideo. La intención de los inhibidores de la aromatasas es, en vez de actuar directamente sobre el receptor de estrógenos en las propias células tumorales, anular la producción de estrógenos para que éstos no estimulen a las células tumorales.

La producción de estrógenos en el organismo tiene dos vías principales. La principal es a nivel de los ovarios, que está activa hasta el momento de la menopausia, y la segunda a través de la conversión de andrógenos en estrógenos por parte de los tejidos periféricos (en el tejido adiposo, la glándula suprarrenal y el cerebro). En esta vía de formación de estrógenos interviene la enzima aromatasas. La cual convierte la androstendiona en estrona y la testosterona en estradiol. Los inhibidores de la aromatasas ejercen su función antitumoral inhibiendo esta vía de formación de estrógenos. (147)

Sin embargo, los inhibidores de la aromatasas no impiden la formación de estrógenos en el ovario. En las mujeres premenopáusicas el ovario es la principal fuente de formación de estrógenos, y además, si un inhibidor de aromatasas fuese usado en una mujer premenopáusica,

la disminución de estrógenos activaría el eje hipotálamo-hipofisario para incrementar la secreción de gonadotropina, que a su vez estimula los ovarios a incrementar su producción de andrógenos. Esto anularía los efectos del inhibidor de aromatasas, y es el motivo por el que por lo general, los inhibidores de aromatasas no son usados para tratar el cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas.

Los inhibidores de la aromatasas aceptados para el tratamiento del cáncer de mama son los denominados de tercera generación, los cuales a su vez se dividen en dos tipos: (148)

- Tipo I o Inhibidores esteroideos, que forman una unión permanente con el complejo de la enzima aromatasas. A este grupo pertenece el exemestano (Aromasin®).
- Tipo II o Inhibidores no-esteroideos, que inhiben la enzima por competición reversible. En este grupo se incluyen el anastrozol (Arimidex®) y letrozol (Femara®).

En estudios randomizados, los tres inhibidores principales de la aromatasas (anastrozol, letrozol y exemestano) han demostrado similar efecto anti-tumoral y parecidos niveles de efectos secundarios cuando se usan en terapia adyuvante/neoadyuvante.

Para que en las pacientes premenopáusicas el tratamiento fuese efectivo, sería preciso eliminar o suprimir previamente la función de los ovarios. El bloqueo de la función de los ovarios se llama ablación ovárica. La ablación ovárica puede hacerse de forma permanente mediante cirugía (ooforectomía) o por radiación, o bien puede suprimirse la función ovárica durante un tiempo por medio de tratamiento con fármacos llamados agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los cuales se conocen también como agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Estos fármacos inhiben la producción de gonadotropina por la hipófisis, que es la hormona que regula la producción de estrógenos por los ovarios. El fármaco más usado como supresor de la función ovárica es la goserelina (Zoladex®) (149)

En mujeres postmenopáusicas los estudios han demostrado para los inhibidores de la aromatasas un efecto a largo plazo superior en eficacia a la terapia con tamoxifeno (150). El consenso general en estas mujeres es que las terapias que incluyen los inhibidores de la aromatasas (como terapia inicial o en continuación con la administración de tamoxifeno) son las que presentan mayor efectividad, y son las recomendadas como óptimas para este tipo de pacientes. Aunque por consenso está establecido un máximo de duración de cinco años, el tiempo óptimo de duración de la administración de inhibidores de la aromatasas es todavía incierto (105).

En mujeres premenopáusicas con receptores de estrógenos positivos, el tamoxifeno es la principal terapia hormonal indicada (106). Se ha demostrado sin embargo que las mujeres premenopáusicas que realizan tratamiento de ablación ovárica y reciben posteriormente tratamiento con inhibidores de aromatasas presentan menor número de recurrencias que las tratadas sólo con tamoxifeno (107).

1.5. LA CARDIOTOXICIDAD COMO EFECTO SECUNDARIO DE LA TERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA.

Los efectos secundarios indeseables se encuentran siempre presentes en los tratamientos sistémicos del cáncer. Prácticamente no existe ningún quimioterápico que esté exento de un número de efectos adversos. Los ensayos de efectividad de los fármacos quimioterápicos incluyen el estudio de la toxicidad que producen, con el fin de llegar a concretar la dosis, tiempo y posología necesarios para poder obtener el máximo rendimiento entre efecto antitumoral y la toxicidad producida por el fármaco.

De entre todos los efectos adversos producidos por la terapia en el cáncer de mama, la cardiotoxicidad es el de mayor relevancia clínica. El efecto patológico del tratamiento sistémico del cáncer de mama sobre el miocardio era ya conocido en las pautas de tratamiento clásicas aplicadas hace años, sin embargo, ha vuelto a cobrar una mayor relevancia ya que los nuevos agentes que se han introducido en los últimos años, a pesar de lograr un elevado aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama, tienen también un efecto cardiotóxico entre sus efectos adversos. La disfunción cardíaca mediada por fármacos puede ser de dos tipos (151):

- Tipo I: Dosis dependiente e irreversible.
- Tipo II: No dosis dependiente y generalmente reversible

Este efecto adverso además se hace más presente en el momento actual, pues el aumento de la supervivencia de estos pacientes debido a la terapia del cáncer de mama puede hacer que la insuficiencia cardíaca secundaria a su empleo tenga tiempo de llegar a manifestarse clínicamente (152). Este efecto puede llegar a limitar la calidad de vida de los pacientes, y, en casos severos, la cardiotoxicidad inducida por fármacos puede tener consecuencias muy graves.

Los efectos cardiotóxicos más frecuentes suelen observarse durante el empleo de las antraciclinas y del trastuzumab, incluso en dosis por debajo de las que estarían definidas como estrictamente cardiotóxicas. Este efecto secundario conlleva en ocasiones a la necesidad de suspender la terapia o bien a su sustitución por otro fármaco.

1.5.1. Cardiotoxicidad por antraciclinas.

Desde los inicios de su empleo como antineoplásico, el beneficio obtenido por la terapia con antraciclinas se ha visto limitado por la cardiotoxicidad que pueden llegar a producir. Dicha cardiotoxicidad suele ser inicialmente subclínica, y se puede presentar de diferentes formas; como efecto adverso agudo durante la terapia, de forma crónica hasta el primer año tras completar el tratamiento o incluso en algunos casos hacer una aparición tardía, más allá del año de su administración (153). Mientras que las formas agudas son más infrecuentes y no suelen presentar complicaciones más allá de suspender la administración de las antraciclinas, las crónicas son más frecuentes y de mayor significación patológica (154). La cardiopatía mediada por antraciclinas se ha definido como una cardiopatía de tipo congestivo, progresiva e irreversible, y su desarrollo es dependiente de la dosis de antraciclinas (155). Su efecto cardiotóxico se encuadraría pues en la categoría de disfunción cardíaca mediada por fármacos de tipo I.

Aunque la dependencia de la dosis recibida es un factor bien definido para el desarrollo de cardiotoxicidad por antraciclinas, existen diferencias entre el número de casos en los que puede llegar a desarrollarse. Así, mientras que en un estudio realizado en 1979 se establece una incidencia de cardiotoxicidad del 3% para dosis de 400 mg/m² de doxorubicina, un 7% para dosis de 550 mg/m² y del 18% para 700 mg/m² (155), una revisión realizada en 2003 sobre tres estudios previos reveló que la cardiotoxicidad por antraciclinas era más frecuente y que se producía a dosis acumuladas menores que lo esperado, y que con una dosis acumulada de 550mg/m² de doxorubicina hasta un 26% de los pacientes presentaban cuadros de cardiopatía congestiva (156).

Con la experiencia acumulada estos años, se ha establecido una dosis máxima de doxorubicina para el tratamiento en los adultos de 400-450mg/m², aunque las pautas de tratamiento actuales suelen administrar unos niveles de dosis todavía menores.

La cardiotoxicidad por epirubicina también es dosis dependiente (157), y la dosis máxima acumulada aceptada actualmente es de 900 mg/m², aunque es aconsejable reducir esta dosis en caso de existir factores de riesgo tales como edad mayor de 50, radioterapia concomitante o la presencia de cardiopatía previa (158).

A partir de la inclusión de otros fármacos cardiotóxicos, como el trastuzumab, la dosis de antraciclinas se ha ido ajustando cada vez más. Actualmente las dosis aceptadas, en combinación con otros fármacos es de 240-300mg/m² para la doxorubicina (60 mg/m² x 4 ciclos para tratamientos AC o TAC y 50 mg/m² x 6 ciclos en FAC) y de 300-800 mg/m² para la epirubicina (100mg/m² x 3 ciclos en pauta FEC hasta 100 mg/m² x 8 ciclos en EC) (85).

A pesar de que la dosis acumulada es el factor considerado como más importante a la hora de valorar el riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas, en la literatura se establece también la influencia de otros factores como la edad, presencia de hipertensión, diabetes, el alto índice de masa corporal, la exposición a radioterapia o la administración simultánea de otros fármacos (159).

1.5.1.1. Mecanismo de cardiotoxicidad de las antraciclinas.

Hasta hace poco, la teoría más aceptada acerca del daño miocárdico secundario a las antraciclinas era que estaba mediado por los propios mecanismos de daño celular por el que las antraciclinas realizan su actividad antitumoral. Sobre todo merced a la formación por parte de las antraciclinas de radicales libres hidroxilo a partir del oxígeno y a la movilización del hierro libre en la célula, formando complejos que inducen daño celular. Los miocitos, al poseer capacidades regenerativas más limitadas, serían más sensibles al daño permanente que otros tipos de células (160). Sin embargo, estos mecanismos no parecen ser los únicos que pudiesen ser responsables del daño miocárdico, pues la aplicación de tratamientos protectores para estas vías de acción, tales como la administración de antioxidantes como la N-acetilcisteína, o de quelantes del hierro no produjeron una mejoría del efecto cardiotóxico de las antraciclinas (161,162).

Las teorías más recientes acerca del mecanismo vienen dadas, en primer lugar, por la interacción que ejercen las antraciclinas sobre las proteínas que intervienen en el metabolismo del hierro. Más allá de la acción directa de las antraciclinas sobre el hierro, estas actuarían

también sobre la ferritina y las denominadas proteínas reguladoras del hierro (iron regulatory proteins; IRP). Las proteínas reguladoras del hierro; IRP1 y IRP2, son las principales responsables del metabolismo del hierro por la célula (163). Las IRP median en la transcripción de la ferritina y del receptor de la transferrina (TfR1), si los niveles de hierro disminuyen, el aumento del TfR1 incrementa el hierro intracelular, mientras que en condiciones de exceso de hierro el aumento de transferrina haría disminuir los niveles del mismo (164). Es por esta vía como las IRP controlan principalmente el metabolismo del hierro, aunque también ejercen funciones sobre otras proteínas relacionadas con el transporte del mismo, como la aconitasa mitocondrial, la enzima ácido δ -aminolevulínico sintetasa, el transportador de metal divalente (DMT1) o la ferroportina (165). Las antraciclinas afectan a estas proteínas, bien por acción directa o por la formación de complejos de oxígeno derivados, lo que produciría una desregulación del hierro celular y el consecuente daño a las células cardíacas (166).

Las antraciclinas influyen también en el almacenamiento del calcio intracelular, produciendo una sobrecarga del mismo, lo que podría estar en relación con la alteración aguda de la contractilidad de los miocitos (167).

El otro mecanismo parece tener importancia en la cardiotoxicidad por antraciclinas es la acción que ejercen sobre la topoisomerasa-2. El mecanismo de unión de las antraciclinas a la topoisomerasa es una de las vías más eficaces por las que las antraciclinas realizan daño celular. La enzima topoisomerasa-2 existe en dos conformaciones, denominadas topoisomerasa-2a y topoisomerasa-2b. Mientras que la topoisomerasa-2a está sobreexpresada en las células tumorales, la topoisomerasa-2b se encuentra en las células normales del organismo, incluyendo a los miocitos, y la unión de las antraciclinas con ella sería responsable del daño celular (168).

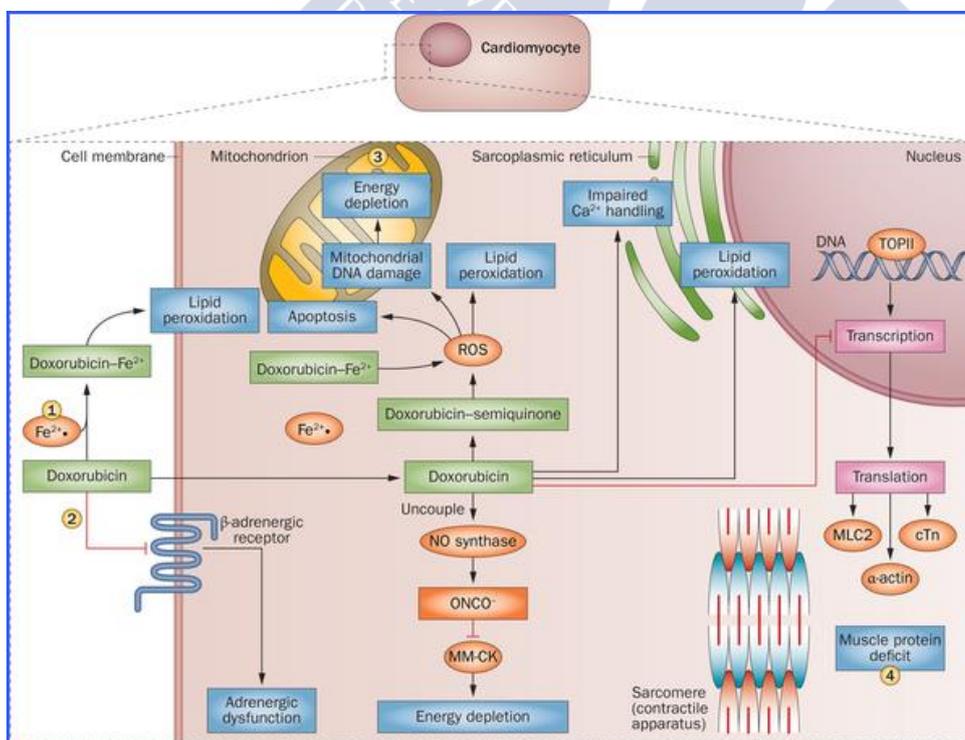


Figura 7. Mecanismos de daño celular en los miocitos mediados por las antraciclinas.
Fuente: www.nature.com

1.5.2. Cardiotoxicidad mediada por el trastuzumab.

Desde su introducción como terapia para los cánceres de mama que expresan receptores HER2, el trastuzumab ha supuesto un cambio muy importante en el pronóstico de estas pacientes, sin embargo, los ensayos que se realizaron para demostrar la eficacia del trastuzumab mostraron también un efecto adverso inesperado en forma de mayor cardiotoxicidad respecto a las terapias que no incluían dicho fármaco. Así, en uno de los primeros ensayos llevados a cabo por Slamon (127), en mujeres metastásicas, se mostró una incidencia mayor de alteraciones en la función cardíaca en las pacientes que tomaban trastuzumab junto con ciclofosfamida y doxorubicina, que fue del 27%, frente al 8% que presentaron las que tomaron sólo ciclofosfamida y doxorubicina, así como en la combinación de trastuzumab y paclitaxel contra paclitaxel sólo (2% vs 1%).

También se demostró un efecto sinérgico en el efecto cardiotoxico de la combinación de las antraciclinas con el trastuzumab, el cual incrementó notablemente el porcentaje de cardiotoxicidad de las pacientes. Por ello, empezó a recomendarse la no simultaneidad de ambos tratamientos, sino que su administración se realice de forma secuencial (169). También se realizaron estudios que mostraban una relación con la duración del tratamiento con trastuzumab (170). En un metaanálisis de múltiples estudios se estableció un año como el periodo de tratamiento con trastuzumab que presentaba una mejor correlación riesgo-beneficio para tratar los tumores HER2-positivos (171). En los casos de carcinoma de mama metastásico, por otro lado, está considerado que posiblemente el beneficio de terapias más prolongadas de tratamiento con trastuzumab supere el riesgo de la toxicidad que se pudiera producir. En el momento actual no está definida una duración concreta del tratamiento y se aconseja control y valoración del riesgo-beneficio en cada caso.

Otros factores de riesgo que se han identificado en relación con la cardiotoxicidad por trastuzumab incluyen la edad mayor de 50 años, la presencia de miocardiopatía previa al tratamiento, el empleo de antihipertensivos y un elevado índice de masa corporal (172).

La cardiotoxicidad por trastuzumab tiene unas características diferentes a las de la producida por las antraciclinas. El trastuzumab causa una miocardiopatía tipo II, no es dosis-dependiente y es reversible. Esto sugiere que tiene que su efecto cardiotoxico debe producirse por otros mecanismos diferentes a los de las antraciclinas (173).

1.5.2.1. Mecanismo de cardiotoxicidad del trastuzumab.

La reversibilidad de la miocardiopatía por trastuzumab se ha referido en varios estudios. En 2005, Ewer y cols (174) comprobaron que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) descendía durante la administración del trastuzumab (media de FEVI inicial del $0,61 \pm 0,13$ hasta $0,43 \pm 0,16$ tras trastuzumab) y después se recuperaba tras retirar el medicamento (recuperación hasta el $0,56 \pm 0,11$ en 1,5 meses). A nivel de las estructuras tisulares, tampoco se observan en los pacientes tratados con trastuzumab los cambios que sí se observan tras la cardiotoxicidad por antraciclinas.

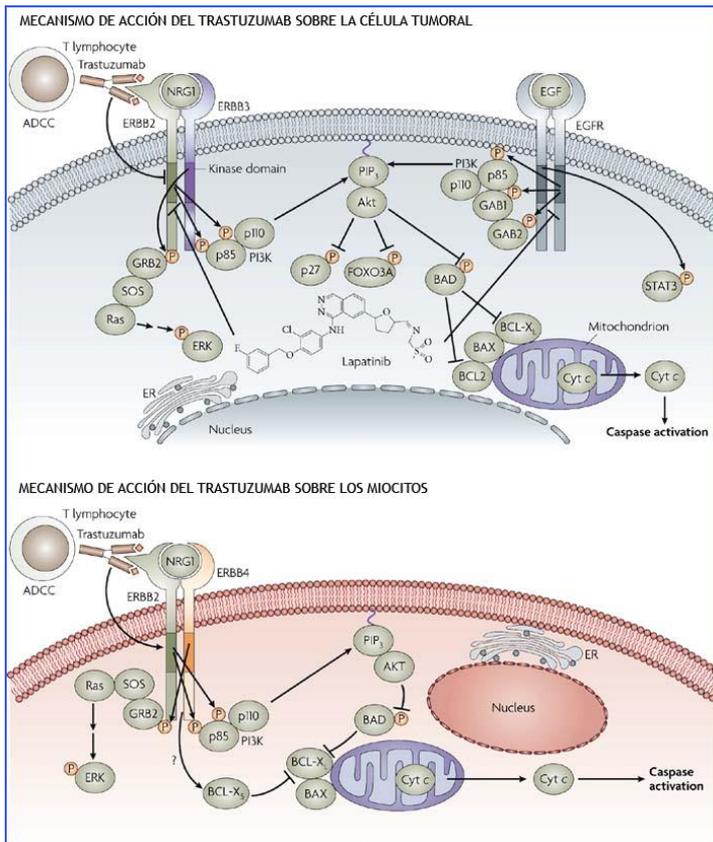


Figura 8. Mecanismos de daño miocitario del trastuzumab en comparación con el efecto citotóxico en las células tumorales. Fuente: www.nature.com

El mecanismo por el cual se produce daño miocárdico por el trastuzumab todavía no se ha llegado a establecer completamente. La activación de la vía de la tirosin-quinasa por receptores HER está también presente en los miocitos, y forma parte de los mecanismos y funciones normales de estas células. (175). Sobre el miocito, parece ser, además, que la inhibición de la heterodimerización del HER2 con el HER4 inhibe mecanismos protectores que protegerían al miocito de posibles agentes tóxicos (176). Esta reducción de factores protectores explicaría también el por qué la actividad citotóxica de las antraciclinas se potencia con la administración del trastuzumab. Estudios experimentales realizados en modelos de ratones, en los que se la recreado una deficiencia de HER2, muestran una mayor susceptibilidad al desarrollo de miocardiopatía dilatada y a presentar un mayor daño por la acción de

agentes cardiotoxícos, lo que parece corroborar este mecanismo de acción del trastuzumab (177).

1.5.3. Cardiotoxicidad por otros quimioterápicos anti-HER2.

El lapatinib, un inhibidor de la tirosin-quinasa que está dirigido a los receptores HER1 (EGFR) y HER2, está indicado para su uso en combinación con capecitabina para el tratamiento el cáncer de mama metastásico que ya ha sido tratado previamente con antraciclinas, taxanos y trastuzumab, ha presentado baja incidencia de toxicidad cardiaca. Ensayos realizados con este medicamento mostraron una incidencia de cardiotoxicidad de un 1,6% (178) al 2,4% (179).

El pertuzumab, es otro anticuerpo monoclonal que se une al HER2, y se está administrando junto con el trastuzumab para llevar a cabo un doble bloqueo del receptor. Los estudios acerca de su toxicidad realizados sugieren que el empleo de esta terapia combinada no parece incrementar el riesgo respecto a la administración de trastuzumab exclusivamente (180).

El Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), es otro de los medicamentos que se están probando más recientemente para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Es un conjugado molecular de trastuzumab y quimioterápico. Los estudios realizados hasta este

momento comparando T-DM1 respecto a lapatimib y capecitabina no han mostrado diferencias significativas en la aparición de cardiotoxicidad (1,7% T-DM1 vs 1,6% lap/cap) (143).

1.5.4. Cardiotoxicidad por otros fármacos empleados en el cáncer de mama.

1.5.4.1. Cardiotoxicidad de la ciclofosfamida.

La ciclofosfamida, un agente alquilante empleado ampliamente en diferentes tipos de cáncer, es empleada en muchas pautas de tratamiento del cáncer de mama, generalmente asociada a las antraciclinas. La ciclofosfamida tiene efecto cardiotoxico dosis-dependiente, y es conocido desde hace muchos años, surgiendo sus primeras referencias en la década de los 70 (181). Este efecto sólo se observa, sin embargo, cuando se administra a altas dosis (182). El mecanismo por el que la ciclofosfamida realiza este daño miocárdico parecer ser a través de la formación de radicales libres, aunque un estudio más reciente establece la hipótesis de que el efecto se produciría por la formación de acroleína, un metabolito de la ciclofosfamida, que sólo alcanzaría dosis tóxicas cuando la ciclofosfamida se administra en regímenes altos (183). El efecto cardiotoxico de la ciclofosfamida se observa únicamente en casos de empleo de dosis elevadas, tales como los tratamientos de enfermedades hematológicas que requieren trasplantes de médula ósea, y no a las dosis empleadas normalmente en el cáncer de mama.

1.5.4.2. Cardiotoxicidad de los taxanos.

La incidencia de fallo miocárdico mediada por los taxanos es relativamente baja. En un estudio multicéntrico realizado por el Breast Cancer International Research Group la incidencia de disfunción ventricular entre los pacientes tratados con docetaxel-doxorubicina-ciclofosfamida fue de 1,6% frente al 0,7% de pacientes tratados con 5-fluoracilo-doxorubicina-ciclofosfamida, sin que existiesen diferencias estadísticamente significativas (p 0,09) (184).

1.5.4.3. Cardiotoxicidad de las fluorotimidinas.

Las fluorotimidinas, el 5-fluoracilo y la capecitabina, también pueden causar cardiotoxicidad. Se cree que aproximadamente un 5% de pacientes tratados con fluorotimidinas puede presentar algún tipo de disfunción cardíaca durante el tratamiento (185). El mecanismo por el que las fluorotimidinas producen cardiotoxicidad no está bien definido, pero podría estar relacionado con la inhibición de la óxido-nítrico sintetasa. La reducción de óxido nítrico produce vasoconstricción coronaria a través de la vía de la proteinquinasa (186). Aunque se cree que deben existir, además, otros mecanismos relacionados con la toxicidad miocárdica de las fluorotimidinas.

1.5.4.4. Cardiotoxicidad del bevacizumab.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que está dirigido hacia el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Debido a los insatisfactorios resultados en varios estudios realizados, se ha limitado su indicación en el cáncer de mama a pacientes con cáncer metastásico, aunque se continúa empleando con eficacia en otros tumores. Un metaanálisis acerca de la cardiotoxicidad del bevacizumab mostraba un aumento de la disfunción

ventricular izquierda en las pacientes que recibieron dicho fármaco (187). También se observó un aumento de la hipertensión en estas pacientes, por lo que se especula que una de las vías por las que el bevacimumab causaría su efecto sería, como en el caso de las fluorotimidinas, por mediación de la vasoconstricción mediada por el óxido nítrico (NO), pues el VEGF, el cual es bloqueado por el bevacizumab, es un potenciador de la producción de NO (188).

1.5.5. Fármacos protectores de la cardiotoxicidad secundaria a los quimioterápicos empleados en el cáncer de mama.

1.5.5.1. Antraciclinas con encapsulación liposomal.

Para intentar reducir la cardiotoxicidad de las antraciclinas, se intentó desarrollar un método que altera la farmacodinámica de la antraciclina, mediante un procedimiento distinto de formulación del fármaco, que consiste en un proceso de encapsulación con una membrana fosfolipídica, creando liposomas en cuyo interior permanecen las antraciclinas hasta liberarse al alcanzar la célula tumoral. Este mecanismo se ha demostrado eficaz para reducir la cardiotoxicidad (189). Uno de los fármacos desarrollados mediante esta técnica es el Myocet, que se basa en una molécula de polietilén-glicol unida a las membranas lipídicas, que mantiene a la doxorubicina en el interior del liposoma. Los liposomas no atraviesan la barrera vascular de los tejidos sanos, pero a nivel de los capilares dañados de los tumores son capaces de atravesarlos y de esta forma se consigue que la acción de las antraciclinas se focalice en los tejidos tumorales (190).

Otra variante de esta fórmula es la Doxorubicina-liposomal-pegylada (Caelyx). En este caso, los liposomas son sometidos a un proceso de “pegylación”, que impide la captación de los mismos por parte del sistema retículo endotelial, de forma que se aumenta el tiempo de circulación sanguínea del fármaco, lo que conlleva un aumento su disponibilidad para ser captado por las células tumorales (191).

Un metaanálisis realizado por Smith y cols. en 2010 (98) comparando los diferentes regímenes de la terapia con antraciclinas mostró una menor cardiotoxicidad en el empleo de doxorubicinas liposomales frente a la doxorubicina convencional, con una Odds Ratio de 0,18 (Intervalo de confianza al 95%: 0,08,-0,38).

1.5.5.2. Dexrazoxano.

El dexrazoxano es un derivado del EDTA (ácido etildiaminotetraacético), una molécula cíclica a cual se hidroliza para formar un anillo abierto, el cual es un potente quelante intracelular. El dexrazoxano puede penetrar eficazmente las membranas celulares para ejercer su función (192). Se ha demostrado, a través de varios estudios, que el este fármaco ejerce un efecto cardioprotector en las pacientes tratadas con antraciclinas (193,194). Los mecanismos por los cuales este fármaco confiere esta cardioprotección no están todavía claros. Las hipótesis que se barajan incluyen que interfiere en la formación de los complejos hierro-antraciclinas que producen peroxidación de las membranas celulares, sin embargo, y como describimos anteriormente, esta vía impediría la cardiotoxicidad de las antraciclinas, dado que otros quelantes del hierro, tales como el deferasirox, no han mostrado efecto

cardioprotector (162). Otra hipótesis que se baraja es la de que el dexrazonaxo impide la unión de las antraciclinas a la topoisomerasa-2. Se ha comprobado que el dexrazoxano se une a las topoisomerasas-2a y 2b, previniendo la unión de las antraciclinas (195). El uso del dexrazoxano está siendo causa de controversia debido a que, aunque su efecto cardioprotector se considera probado, algunos estudios muestran que su empleo puede limitar la respuesta antiterapéutica de las antraciclinas (196), aunque en las siguientes revisiones esta aseveración no ha podido comprobarse (197). Todavía se esperan los resultados de más estudios que corroboren la seguridad de su administración (198).

1.6. MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA Y DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD.

1.6.1. La fracción de eyección como valor para valorar la cardiotoxicidad.

Como se ha descrito en los apartados anteriores, en el momento actual, los fármacos más empleados para el tratamiento sistémico del cáncer de mama presentan como uno de sus efectos adversos más relevantes la cardiotoxicidad. Mientras que otros efectos adversos se limitan a la duración del tratamiento, la cardiotoxicidad, si no se controla, es uno de los factores que puede causar daños permanentes y limitar la vida del paciente a largo plazo. Es pues preciso el control de este efecto, ya tanto analizando el perfil de riesgo del paciente antes de administrar el fármaco, como durante la duración del tratamiento e incluso tras su finalización.

Así pues, la detección cuanto más precoz del daño miocárdico es un factor fundamental para el correcto manejo de las pacientes que van a recibir terapia por cáncer de mama. Este es un campo en evolución, donde cada día se investiga para obtener pruebas diagnósticas más precisas o descubrir nuevos factores predictores que permitan valorar lo más precozmente posible el daño cardíaco.

La cardiotoxicidad secundaria a fármacos se manifiesta como una alteración de la función del ventrículo izquierdo, que puede terminar desarrollando una insuficiencia cardíaca sintomática. Este efecto describió por primera vez en 1979, en dos estudios realizados por Alexander y von Hoff (199,155) en el tratamiento con antraciclinas, y se manifestó clínicamente por un descenso de la fracción de eyección ventricular. Estos cambios en la fracción de eyección se pusieron de manifiesto en sucesivos estudios realizados con antraciclinas (156,200) y posteriormente sirvió para identificar el efecto cardiotóxico de otras terapias, como el trastuzumab, y que esta cardiotoxicidad se comportaba de forma distinta a la producida por las antraciclinas (173). Desde entonces, la medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se ha convertido en el parámetro más importante para el control de la cardiotoxicidad en pacientes tratadas con quimioterápicos. Las guías del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y de la Sociedad Americana de cardiología (AHA) recomiendan el control de la FEVI basal como medida estándar para todas las pacientes que van a recibir terapia por cáncer de mama (201,202). Estas guías reflejan además la importancia del estudio basal para la identificación de pacientes en posible riesgo de padecer cardiotoxicidad, pues se ha identificado que las pacientes con menores valores iniciales de FEVI son más propensas a desarrollar patología cardíaca.

En sujetos normales la FEVI basal promedio es del 60% (55-70%), considerándose el límite inferior de normalidad el 50%. La depresión contráctil se clasificaría como leve (50%-

40%), moderada (40%-30%) y severa (<30%) (203). Durante el control del tratamiento, existen dos factores fundamentales a la hora de valorar la fracción de eyección; el descenso de la misma respecto al valor basal y su caída por debajo del límite inferior de normalidad. En la literatura se han definido como criterios para establecer el riesgo de desarrollar patología cardíaca una caída de la FEVI mayor o igual al 10% respecto al valor basal del paciente o un descenso por debajo del límite de normalidad (50%) (204). En uno de los mayores estudios realizados para el control de cardiotoxicidad por doxorubicina, Schwartz y cols (205) identificaron un grupo de pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad por doxorubicina en aquéllas que mostraban caídas de la FEVI más del 10% por debajo del límite normal. Desde entonces, múltiples trabajos realizados han demostrado que el empleo de quimioterápicos induce un descenso en la fracción de eyección, incluso en ausencia de síntomas de insuficiencia cardíaca. Este hecho ha sido admitido como un indicador de la importancia de mantener un control rutinario de la fracción de eyección en las pacientes que van a recibir este tipo de tratamiento (206).

En las guías clínicas actuales está recogida de forma prácticamente unánime la recomendación de la realización de una medida basal y de un control posterior de la FEVI en las pacientes tratadas con cáncer de mama. Sin embargo, todavía no hay un consenso unánime sobre que métodos para la detección de la cardiotoxicidad adoptar, o como aplicarlos. La AHA en sus guías la importancia de mantener una monitorización mantenida de la función cardíaca durante el tratamiento quimioterápico, pero no establece con que periodicidad ni cuál es el método diagnóstico más adecuado (202).

La medida de la fracción de eyección también se ha demostrado fundamental en el manejo de pacientes tratadas con trastuzumab, sobre todo teniendo en cuenta el periodo de administración más prolongado de éste. La adición del trastuzumab al tratamiento del cáncer de mama ha traído consigo una mayor variabilidad si cabe en los posibles modos de control de la cardiotoxicidad, aunque en todos ellos la medida de la FEVI juega un papel fundamental. Las propias guías del fabricante recomiendan para el trastuzumab el control de la FEVI basal y cada tres meses durante el tratamiento del trastuzumab, y posteriormente cada 6 meses hasta los dos años. Estas recomendaciones consideran criterios para interrumpir la administración de trastuzumab un descenso $\geq 16\%$ respecto al valor basal o $\geq 10\%$ por debajo del límite considerado normal (207).

La actualización más reciente a este respecto es la publicada por las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en el 2012. En estas guías se refleja ya la importancia cada vez mayor que van cobrando el desarrollo de los biomarcadores y otros factores predictores precoces del daño miocárdico, pero se sigue considerando la monitorización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como un control imprescindible a la hora de valorar la cardiotoxicidad secundaria a fármacos. Estas guías también recogen a la ventriculografía isotópica como una de las herramientas adecuadas para realizar este control.

La ESMO en su guía clínica establece en cuanto a la realización de controles de la FEVI los siguientes puntos principales (208):

- Los pacientes que reciban antraciclina y/o trastuzumab como tratamiento adyuvante deberían realizar monitorización de la función cardíaca antes de

empezar el tratamiento (control basal), a los 3, 6 y 9 meses durante el tratamiento, y posteriormente a los 12 y 18 meses del inicio del mismo. Se recomienda vigilancia más estrecha en pacientes mayores de 60 años (Nivel de evidencia IA).

- Para pacientes con enfermedad metastásica, se realiza control basal y posteriormente de forma ocasional, si se presentan síntomas (Nivel de evidencia IIA)
- En pacientes menores de 15 años, se recomienda control posterior a los 4 y 10 años tras el tratamiento. Estos controles serían también recomendables en pacientes mayores de 15 años que recibieron dosis de doxorubicina superiores de 240 mg/m² y de epirubicina mayores que 360 mg/m² (Nivel de evidencia IIB).
- Si la fracción de eyección baja del 50%, se debe confirmar tras tres semanas. Si se confirma, en el caso de las antraciclinas se suspende temporalmente la administración y se realiza tratamiento para la disfunción ventricular. En el caso del trastuzumab, iniciar tratamiento pero manteniendo el trastuzumab. Realizar controles más frecuentes, y, en caso de caídas de la FEVI por debajo del 40% suspender la administración e iniciar tratamiento cardiaco.

En la figuras las 9 y 10 se encuentra el protocolo de actuación propuesto por la ESMO para la monitorización de la FEVI para el tratamiento con antraciclinas y herceptin, respectivamente.



INTRODUCCIÓN

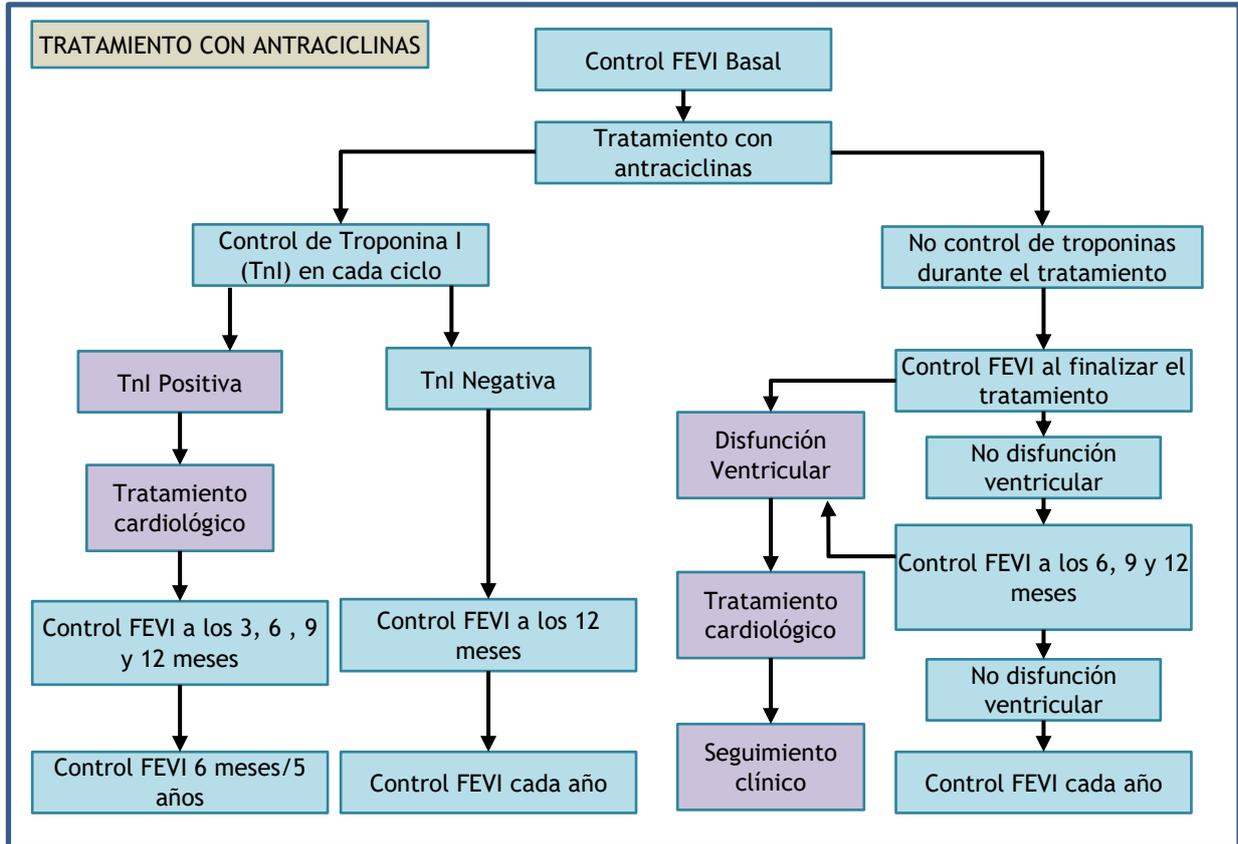


Figura 9. Modelo de monitorización de la FEVI en el tratamiento con antraciclinas propuesto por las guías ESMO 2012. Resumido de Curigliano y cols (208).

*FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; TnI: Troponina I

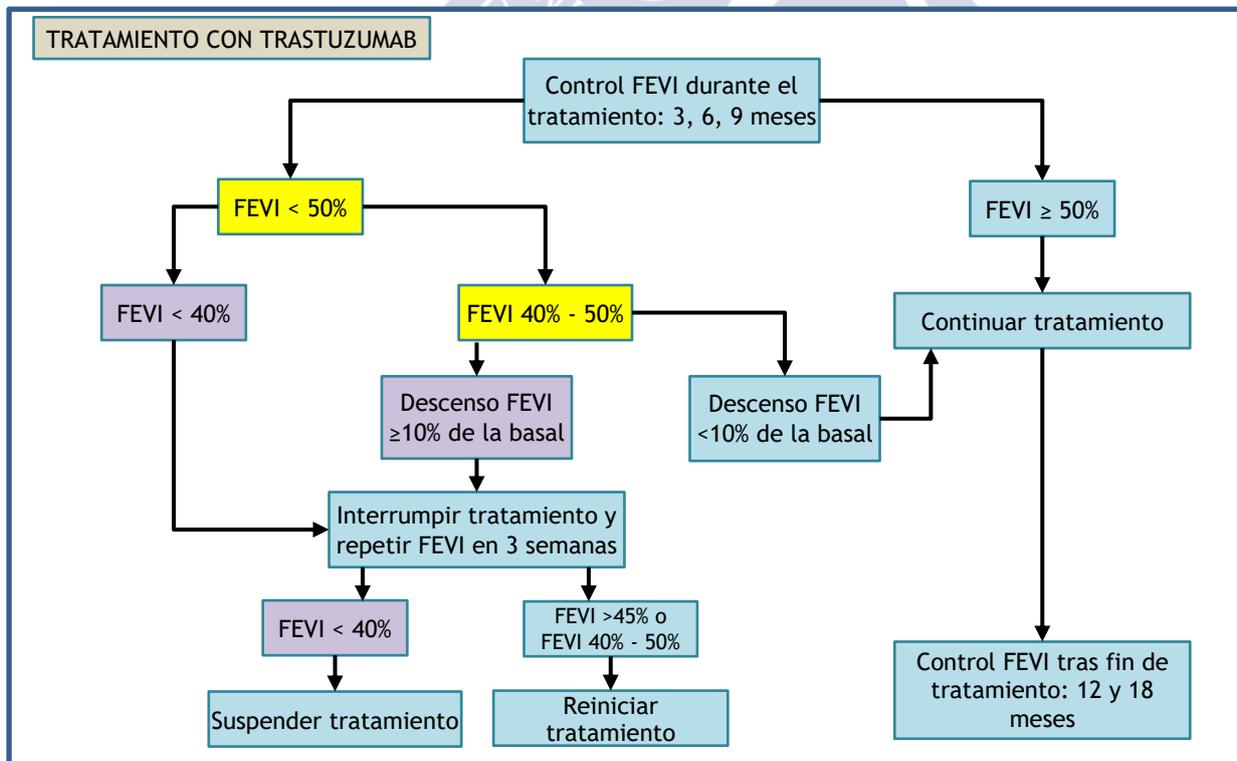


Figura 10. Modelo de monitorización de la FEVI en el tratamiento con trastuzumab propuesto por las guías ESMO 2012. Resumido de Curigliano y cols (208).

*FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda

1.6.2. Otros factores empleados para el control precoz de la cardiotoxicidad.

Además del cálculo de la fracción de eyección, se han estudiado otros parámetros que permitan la detección precoz de la misma o de técnicas que permitan estratificar el riesgo de las pacientes para el desarrollo de acontecimientos adversos de forma previa al comienzo del tratamiento.

1.6.2.1. Disfunción diastólica.

La disfunción sistólica mediada por fármacos podría venir precedida por cambios en la función diastólica. Teóricamente, estas anomalías en la función diastólica vendrían condicionadas por alteraciones en el metabolismo del calcio (167) o por un aumento de la resistencia coronaria que conllevarían a elevaciones de la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole que ocurrirían tras la administración de antraciclina (209). Este fenómeno fue confirmado en un trabajo realizado por Cotting y cols (210), el cual demostró que se producía una alteración tanto de los parámetros de función sistólica y diastólica durante el tratamiento con antraciclina. Posteriormente, se ha reportado un comportamiento similar en el caso de la cardiotoxicidad mediada por trastuzumab (211,212). Se ha estimado que la detección de la disfunción ventricular diastólica podría ser un factor predictivo de la cardiotoxicidad mediada por antineoplásicos, y por tanto, su valoración puede ser empleada para complementar la valoración de la FEVI, y contribuir a la detección precoz de cardiotoxicidad subclínica y a la estratificación del riesgo de las pacientes de padecer un acontecimiento cardiológico adverso durante el tratamiento. La ventriculografía isotópica provee de información de la función diastólica por medio de la generación de curvas de cuentas-tiempo que permiten establecer parámetros relacionados con el lavado ventricular. Los parámetros de función diastólica empleados por la ventriculografía son la velocidad máxima de llenado (peak filling rate) y el tiempo de diástole hasta la velocidad máxima (time to peak filling rate; TPFR) (206).

1.6.2.2. Marcadores biológicos.

Otro de los campos en los que se está avanzando respecto a la detección precoz de la cardiotoxicidad es el estudio de marcadores biológicos que funcionen como indicadores tempranos de un posible efecto miocárdico adverso. Dado que los cambios que conducen a la toxicidad se producen más precozmente a nivel molecular que de mostrar cualquier tipo de signo o síntoma externo, se cree que los biomarcadores podrían ser el método diagnóstico más precoz a la hora de detectar y prevenir la cardiotoxicidad.

Se están estudiando actualmente la utilidad de múltiples tipos de marcadores, entre ellos, los más prometedores son las troponinas cardíacas y el péptido natriurético N-terminal tipo proB (NT-ProBNP).

Las troponinas cardíacas (Troponinas I y T), son marcadores sensibles y específicos del daño miocárdico. En un estudio con 204 pacientes se mostró que aquellos que no expresaban troponina I (cTnI) sufrían un menor descenso de la fracción de eyección y ésta se recuperaba más rápidamente. Asimismo, su expresión o incremento de la misma durante el tratamiento se relacionó con una más alta incidencia de cardiotoxicidad (213). La valoración de las troponinas está contemplada en las guías de la ESMO, combinada con el control de la

fracción de eyección, como una vía alternativa válida para la valoración de pacientes tratadas con antraciclinas (208).

El NT-proBNP es otro biomarcador que se ha asociado al fallo miocárdico. En un estudio realizado con pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia se observó un incremento persistente del NT-proBNT en el 33%, y un incremento transitorio en un 36%. Los pacientes con incrementos persistentes tuvieron una mayor relación con el desarrollo de cardiopatía (214).

1.7. LA VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA COMO PRUEBA PARA LA VALORACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN.

Desde su desarrollo y hasta la llegada de la resonancia magnética cardíaca, la ventriculografía isotópica era considerada la prueba gold-standard para la valoración de la FEVI, y, junto con el ecocardiograma, las pruebas más empleadas en la monitorización cardíaca de pacientes tratados con antineoplásicos. En el 2009 todavía era considerada como la prueba más confiable para la valoración de la fracción de eyección (215) y las guías actuales de práctica clínica siguen recomendando su uso sobre todo en los casos donde es necesario llevar a cabo controles periódicos de la FEVI (203). Si bien es cierto que la resonancia magnética permite estudios más precisos de la función miocárdica, dentro del campo de la valoración de la cardiotoxicidad en el cáncer de mama, existen estudios que comparan la eficacia de la resonancia y la ventriculografía isotópica obteniendo resultados comparables (216). Por otro lado, la disponibilidad y el tiempo que requiere la resonancia limita su uso en la práctica clínica diaria, por lo que a día de hoy se siguen manteniendo la ventriculografía y el ecocardiograma como las pruebas más comúnmente empleadas para la monitorización de la función cardíaca (208).

La característica más destacada es la mejor reproductividad y menor variabilidad inter-observador respecto a otras pruebas utilizadas para valorar la FEVI (217) y su empleo ha demostrado una reducción de la incidencia de insuficiencia cardíaca (218). Además de reproducible, la determinación de la FEVI por métodos isotópicos se ha mostrado exacta y sistemáticamente mejor que el cálculo por ecografía (219). Respecto a otras técnicas gammagráficas que permiten valorar la fracción de eyección, como por ejemplo el SPECT de perfusión miocárdica, la ventriculografía se muestra superior. En un estudio de Godard y cols (220) se determinó que los valores de la ventriculografía se correlacionaban de forma adecuada con la angiografía (técnica invasiva), la ecocardiografía y el SPECT miocárdico, siendo este último el que presentaba menor correlación respecto a otras técnicas, sobreestimando la fracción de eyección. En un estudio más reciente realizado por Walker y cols. en 2010 (221), comparando varias técnicas diagnósticas para la medida de la fracción de eyección con la resonancia cardíaca, la ventriculografía isotópica mostró una excelente correlación, sólo comparable a la ecografía tridimensional, mientras que la ecografía convencional mostraba una relación más débil con los resultados de la resonancia.

La ventriculografía isotópica se fundamenta en la detección del volumen de sangre que hay en el corazón en cada momento mediante una gammacámara. Para ello, se realiza el marcaje de hematíes del paciente con ^{99m}Tc que son posteriormente reinyectados a la circulación. La gammacámara capta la radiación emitida por el tecnecio, y teniendo en cuenta que a mayor número de desintegraciones detectadas, o cuentas, corresponderá un mayor volumen sanguíneo, por lo que tenemos la posibilidad de estimar el volumen de sangre en las cavidades cardiacas en un momento dado.

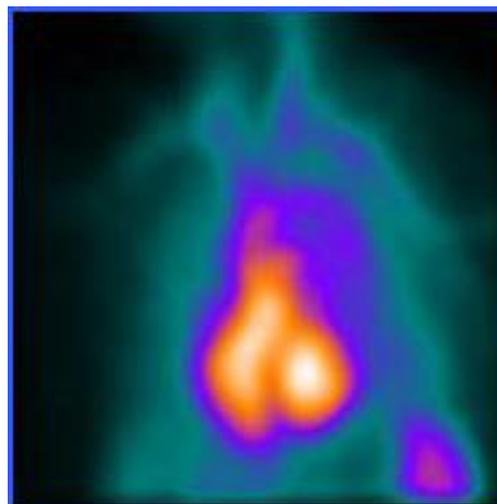


Figura 11. Imagen de adquisición de la ventriculografía isotópica

Si realizamos este proceso de forma dinámica, es decir, con la toma de múltiples imágenes en momentos sucesivos, podemos realizar un estudio de un ciclo cardíaco completo. La sincronización de estos datos obtenidos con la onda “R” del ECG permite la construcción de un único ciclo cardíaco “promedio”, obtenido a partir de la suma de múltiples ciclos sucesivos de duración similar. Para ello, una vez determinada la frecuencia y la duración media del ciclo, este se divide en un número de imágenes o “frames” que cubren todas las fases de eyección y llenado. La detección de una onda “R” dispara la adquisición, quedando las cuentas almacenadas en la memoria del “frame” correspondiente; la llegada de una nueva señal reinicia el proceso, sumándose los nuevos datos a los anteriores, repitiéndose este proceso hasta que la información obtenida para cada imagen del ciclo es estadísticamente válida para su análisis posterior. Este análisis se basa en el principio de la proporcionalidad entre los cambios en la actividad en el área ventricular y los cambios en el volumen, que permite el cálculo de distintos parámetros de la función cardíaca (222).

Existen dos variantes de esta prueba; la ventriculografía isotópica en primer paso y la ventriculografía isotópica en equilibrio. Sus indicaciones son (223):

- Función ventricular derecha e izquierda: Fracción de eyección, movimiento de la pared y otros parámetros sistólicos y diastólicos.
- Monitorización de miocardiopatías: Hipertrofica, dilatada, inducida por fármacos.
- Estratificación de riesgo en pacientes con angina estable
- Valoración pronóstica tras infarto de miocardio
- Discriminación entre función sistólica o diastólica en el fallo ventricular izquierdo.
- Seguimiento de valvulopatías, especialmente la insuficiencia aórtica y mitral
- Diferenciación de origen cardíaco o pulmonar en pacientes con disnea.

La ventriculografía del primer paso incluye además:

- Valoración de shunts izquierda-derecha.
- Diagnóstico, cuantificación y seguimiento de los cortocircuitos.

Para la monitorización de la FEVI se emplea solamente la ventriculografía en equilibrio. La prueba puede ser también realizada en reposo o en ejercicio, permitiendo así valorar la presencia y la evaluación pronóstica de la enfermedad coronaria. En el caso de la valoración del efecto de las antraciclinas, se comprobó que el esfuerzo no aumentaba la sensibilidad de la función ventricular en reposo (224).

Además del cálculo de la fracción de eyección, otros parámetros que podemos valorar con la ventriculografía isotópica son (225):

- Valoración del movimiento segmentario: Cálculo de la función regional de distintos sectores del corazón (normalmente 5-8 sectores) que permite comparar cada uno de ellos por separado.
- Determinación de índices cinéticos: La ventriculografía isotópica permite la creación de curvas de actividad-tiempo a lo largo de la duración del ciclo cardiaco. A partir de la actividad de estas curvas y de la información obtenida de la fase del ciclo en el que el corazón se encuentra en cada momento, se obtienen parámetros relacionados con la el llenado y el vaciamiento del ventrículo en la sístole y la diástole. Los más empleados en la práctica clínica son los que se refieren al llenado ventricular. Estos parámetros son la velocidad máxima de llenado (Peak filling rate, PFR), la cual debe ser superior a 2,5 EDV/seg, y el tiempo de llenado hasta alcanzar el pico máximo (Time to peak filling rate, TPF) cuyo valor normal debe ser inferior a los 180 mseg.
- Imágenes paramétricas: Se obtienen imágenes de fase y amplitud, por aplicación de la transformada de Fourier a las curvas de cada píxel.
- Medida de los volúmenes ventriculares: Permite estimar el valor de los volúmenes telesistólico (VTS) y telediastólico (VTD). Estos parámetros se emplean para la valoración de miocardiopatías dilatadas o hipertróficas.

1.8. CONTROL DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN CON OTRAS TÉCNICAS. COMPARACIÓN CON LA VENTRICULOGRAFÍA.

Junto con la ventriculografía isotópica, existen múltiples pruebas diagnósticas, tanto invasivas como no invasivas, que permiten establecer la medida de la FEVI. Las pruebas invasivas, tales como la angiografía, son en principio las más exactas, pero su uso en la práctica clínica es más restringido. Las técnicas invasivas son normalmente empleadas como controles de referencia, pero no suelen emplearse en la práctica clínica de forma común. Las pruebas de imagen no invasiva constituyen la inmensa mayoría de las pruebas realizadas para la valoración de la función cardiaca en el control de la cardiotoxicidad secundaria a fármacos, cada una de estas pruebas tiene ventajas y limitaciones.

1.8.1. Ecografía.

Las dos pruebas no invasivas más empleadas para el control de la función ventricular son la ventriculografía y la ecocardiografía. Ambas pruebas están admitidas a día de hoy en las guías de práctica clínica para la medición de la FEVI en el manejo de la cardiotoxicidad, sin que exista una clara preferencia por una de ellas, y sus resultados son considerados equiparables (226). Sin embargo, dado que el control de la FEVI requiere múltiples pruebas a lo largo del tiempo, la ventriculografía isotópica destaca por su mejor reproductividad, y por su menor variabilidad interobservador. En un estudio reciente realizado por Walker y cols, se muestra que la medida de la FEVI por ecografía convencional, basada en imágenes 2D, mantiene una menor correlación con la resonancia magnética que la ventriculografía isotópica, pero que los nuevos equipos de ecografía tridimensional parecen presentar un cálculo de la fracción de eyección equiparable a la ventriculografía (221).

Numerosos estudios en la literatura resaltan la mayor sensibilidad de la ventriculografía respecto a la eco en la detección de disfunción sistólica, sobre todo en la cuantificación de cambios en el rango del 5% de la fracción de eyección (227,228). Por otro lado, también se refieren ventajas en el empleo de la ecocardiografía como la valoración más fiable de la función diastólica y su implicación en la detección precoz del daño miocárdico. La medida más comúnmente empleadas en la valoración de la función diastólica por eco es la relación E/A (Onda E, velocidad de llenado rápido ventricular entre la onda A, velocidad de llenado dependiente de la contracción auricular), pero recientemente otras medidas de función diastólica aportadas por la eco, como son la velocidad diastólica precoz del miocardio (E'), la imagen Doppler del tejido miocárdico (TDI) y la valoración de la deformación del miocardio, conocido como strain, la tasa de deformación (strain rate) se presentan como medidas menos interobservador dependientes que la valoración E/A (229,230). Todas estas modalidades están basadas en imágenes en 2D, pero actualmente los nuevos ecógrafos 3D permiten análisis de la deformación, la torsión y medidas tridimensionales del tamaño cardíaco que permiten medidas aún más precisas que las imágenes en 2D. En la actualidad, se está prestando mucha atención a estas nuevas modalidades más avanzadas de la ecografía, ya que se considera que pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad en la detección del daño miocárdico secundario a fármacos, aunque su uso todavía no se ha estandarizado en la práctica diaria y se precisan de más estudios para establecer la importancia que pueden tener estos parámetros (231). No obstante, los resultados de trabajos realizados recientemente parecen prometedores, sobre todo en la medida de la deformación miocárdica (strain), para la detección precoz de cardiotoxicidad, incluso antes de la alteración de la fracción de eyección, tanto en pacientes tratadas exclusivamente con antraciclina (232) como las tratadas con trastuzumab (233).

1.8.2. Resonancia Magnética Cardíaca.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es considerada actualmente el gold-standard para la valoración de la fracción de eyección, aunque su uso en la práctica clínica está limitado por su elevada duración y coste (215). La información que obtenemos de la resonancia magnética es funcional, además de que permite estudios en los tres planos del espacio. Estas características, referidas al estudio de la función ventricular, son importantes debido a que permiten la medida real de los volúmenes cardíacos, sin necesidad de realizar cálculos estimativos como otras pruebas. Además de precisas, estas medidas son muy

reproducibles. Las indicaciones clínicas en las que la RMC puede ser de utilidad son también mucho más amplias, dado su carácter funcional. Así, esta técnica permite, entre otras, la valoración la presencia de extensión de necrosis miocárdica, estudios de viabilidad, valoración de isquemia inducible, estudio de valvulopatías, valoración de terapias de resincronización, estudios de los grandes vasos o de las arterias coronarias, valoración de miocarditis y evaluación in vivo de enfermedades cardiacas, como la miocardiopatía dilatada, la hipertrófica, la amiloidosis, sarcoidosis cardiaca, la miocardiopatía por sobrecarga férrica, cardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, etc (234).

1.8.3. Otras técnicas empleadas en medicina nuclear para la valoración cardiaca.

En el campo de la medicina nuclear se están desarrollando también nuevas vías que pueden llegar a cobrar elevada importancia en el futuro manejo de las pacientes tratadas con cáncer de mama.

1.8.3.1. Gammagrafía cardiaca con ^{123}I -mIBG.

La ^{123}I -mIBG (metayodobenzilguanidina) es un análogo de la norepinefrina. La norepinefrina es una hormona que forma parte del sistema renina-angiotensina, el cual es gobernado por del sistema simpático y que se activa como mecanismo de respuesta ante el daño miocárdico. Desde hace tiempo es conocida la utilidad de la imagen con ^{123}I -mIBG para la valoración de la inervación simpática cardiaca. Se ha visto que el daño miocárdico causado por las antraciclina se relaciona con la denervación miocárdica y, por consiguiente, en alteraciones en la imagen con ^{123}I -mIBG (235). También se demostró una relación entre la menor captación miocárdica de ^{123}I -mIBG y el descenso de la fracción de eyección (236). Sin embargo, la medición de la fracción de eyección sigue manteniéndose como el control estándar para la monitorización de cardiotoxicidad.

En el momento actual, y ante el interés de hallar métodos capaces de establecer un criterio de estratificación de riesgo para las pacientes, se ha valorado el estudio de la inervación cardiaca como una posible herramienta de detección precoz de cardiotoxicidad. Un estudio reciente (237) ha identificado el índice de captación del miocardio y el mediastino (índice H/M) y el lavado tardío, obtenidos en la imagen planar con ^{123}I -mIBG, como factores que presentan una buena correlación con otras pruebas de imagen y biomarcadores que se están empleando actualmente, especialmente con parámetros ecográficos como la deformación global longitudinal y radial (global longitudinal/radial strain) y con marcadores como la galectina-3.

1.8.3.2. SPECT con ^{111}In -Trastuzumab.

Uno de por mecanismos por los que el trastuzumab puede producir cardiotoxicidad es debida a la expresión del receptor HER2 por los miocitos, cuyo bloqueo puede activar vías de apoptosis e inhibir mecanismos de compensación que hacían al miocardio más vulnerable al daño causado por las antraciclina u otros quimioterápicos. El estudio con trastuzumab marcado con indio 111 (^{111}In -Tz) puede identificar la expresión de HER2 en el miocardio para así determinar el posible riesgo de desarrollar disfunción ventricular (238).

Los estudios realizados con $^{111}\text{In-Tz}$ incluyen de momento pocos pacientes, aunque en algunos trabajos realizados, como el llevado a cabo por Berh y cols (239), los resultados son prometedores, pues se constató una relación directa entre la visualización de captación miocárdica de $^{111}\text{In-Tz}$ y el desarrollo posterior de cardiotoxicidad mediada por trastuzumab. Un trabajo realizado por Gaykema y cols. establece también que los estudios con $^{111}\text{In-Tz}$ son también útiles durante todo la duración del tratamiento del fármaco, y no sólo al inicio del mismo (240). Sin embargo, en un Perik y cols (241) se observaron casos de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad mediada por trastuzumab en pacientes con estudios normales de $^{111}\text{In-Tz}$. Por todo ello, en el momento actual se cree que la determinación de la expresión de receptores HER2 por parte de las células miocárdicas puede convertirse en una futura herramienta útil para la determinación de la sensibilidad miocárdica al trastuzumab.

1.8.3.3. SPECT con $^{99\text{m}}\text{Tc-Annexina V}$.

La annexina V tiene una elevada afinidad por la fosfatidil-serina, una molécula que se expresa en la membrana de las células apoptóticas. Dicha expresión está mediada por los procesos de activación de proteasas y esfingomielinasas que ocurren durante a apoptosis. El estudio con $^{99\text{m}}\text{Tc-Annexina V}$ es una representación de la muerte celular por apoptosis, fenómeno que ocurre en los miocardiocitos por varias causas, incluyendo el efecto cardiotóxico por quimioterápicos (242).

En estudios realizados en animales de experimentación, se ha observado una captación aumentada de $^{99\text{m}}\text{Tc-Annexina V}$ en el tejido miocárdico durante en empleo de antraciclinas, por lo que se considera que podría ser útil en la valoración de la cardiotoxicidad. Sin embargo, deben llevarse a cabo más estudios para valorar la utilidad clínica de este radiotrazador, sobre todo en la identificación precoz de cardiotoxicidad en pacientes a tratamiento antineoplásico (243).

1.8.3.4. SPECT con $^{123}\text{I-15-(p-yodofenil)-3-(R,S)-Ácido Metilpentadecanoico}$ ($^{123}\text{I-BMIPP}$)

Fue desarrollado para valorar la afectación miocárdica por el uso de los taxanos. La acción de los taxanos sobre los microtúbulos celulares impide, entre otras funciones, que la célula acumule ácidos grasos en el citosol y que sean transportados a las mitocondrias para realizar la b-oxidación. La imagen gammagráfica con $^{123}\text{I-BMIPP}$ representa esta alteración con una menor captación del trazador en el miocardio (244). Aunque por su mecanismo de acción sugiere que su utilidad estaría centrada en el efecto de los taxanos, un estudio llevado a cabo por Saito y cols (245) demostró que la captación de $^{123}\text{I-BMIPP}$ se altera en pacientes tratados con doxorubicina y que podría ser útil su empleo clínico para la detección precoz de cardiotoxicidad en estos pacientes.

1.8.3.5. Nuevos radiotrazadores PET

El empleo de la PET en la imagen nuclear cardiaca permite evaluar la perfusión y el metabolismo miocárdico. Sin embargo, los radiotrazadores clásicos tales como la $^{18}\text{F-FDG}$ no muestran una utilidad clínica evidente en la monitorización de la cardiotoxicidad por fármacos. Se están desarrollando radiofármacos PET que permitan establecer una imagen de la inervación adrenérgica cardiaca, de forma similar al SPECT con $^{123}\text{I-mIBG}$, pero

aprovechándose de la mayor resolución espacial de la PET. Estos radiofármacos incluyen catecolaminas marcadas con un radiotrazador tales como la 6-¹⁸F-fluorodopamina, 6-¹⁸F-fluoronorepinefrina y la ¹¹C-epinefrina, y también análogos marcados de las catecolaminas, los cuales al igual que la ¹²³I-mIBG, son más resistentes a los procesos metabólicos que siguen las catecolaminas, y tienen, por tanto, una farmacocinética más sencilla a nivel cardiaco, como son la ¹¹C-meta-hidroxyfedrina, el ¹⁸F-fluorometaraminol, la ¹¹C-fenilefrina y la meta-⁷⁶Br-bromobenzilguanidina (246). Estudios con estos fármacos que muestran una buena correlación con la presencia de alteraciones cardiacas, empleando la ¹¹C-epinefrina (247). Sin embargo, la complejidad para el marcaje de estos radiotrazadores y su elevado coste limita su empleo del PET en la práctica clínica para la valoración de cardiotoxicidad (248).

La constante investigación de nuevas tecnologías y el desarrollo de nuevos radiofármacos capaces de mostrar diferentes procesos biológicos constituyen sin duda una puerta abierta al futuro respecto al manejo de las pacientes con cáncer de mama.





OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

El presente trabajo tiene como objetivo principal valorar la utilidad de los parámetros hemodinámicos calculados mediante ventriculografía isotópica en el manejo clínico de las pacientes con cáncer de mama en tratamiento con fármacos cardiotoxicos.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Valorar, en nuestro medio, la prevalencia de la cardiotoxicidad en las pacientes con cáncer de mama tratadas con fármacos quimioterápicos.
- Evaluar el impacto de la ventriculografía en la modificación del manejo clínico de estas pacientes.
- Conocer la utilidad de los parámetros hemodinámicos basales como posibles predictores de riesgo de cardiotoxicidad, prestando especial atención a los factores de función diastólica.
- Valorar la relación entre las alteraciones registradas en los parámetros hemodinámicos durante el control con ventriculografía y el registro de acontecimientos cardiológicos adversos.
- Estudiar la influencia del perfil de riesgo cardiovascular en los parámetros hemodinámicos obtenidos con la ventriculografía.
- Analizar la influencia del tratamiento quimioterápico recibido en relación a la aparición de acontecimientos adversos, haciendo especial énfasis en las terapias que incluyen trastuzumab.
- Estudiar el impacto de la administración de radioterapia sobre la función cardiaca.
- Valorar la utilidad de la detección de la disfunción diastólica respecto a la aparición de acontecimientos cardiológicos adversos.
- El estudio de la recuperación posterior de la fracción de eyección tras la modificación de la terapia en pacientes que presentaron signos de cardiotoxicidad.
- La estimación de la relación entre la duración de los controles y la aparición de acontecimientos adversos.





MATERIAL Y MÉTODOS



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo de las pacientes con cáncer de mama que fueron sometidas a la realización de pruebas de ventriculografía isotópica de reposo para la valoración de la cardiotoxicidad secundaria al tratamiento quimioterápico.

3.2. SELECCIÓN DE LAS PACIENTES.

Se registraron las pruebas realizadas a las pacientes en el servicio de Medicina Nuclear de Santiago de Compostela durante el periodo comprendido entre el 05 de marzo de 2005 y el 31 de marzo de 2014. Este centro de medicina nuclear pertenece al complejo hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS), el cual cubre una población de 384.637 habitantes, siendo un hospital universitario de tercer nivel que atiende directamente a la población de su área de salud correspondiente y es, además, centro de referencia para los hospitales de otras áreas geográficas pertenecientes a la red pública de la comunidad autónoma gallega.

3.2.1 Criterios de inclusión.

- Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama localizado, que van a recibir o están recibiendo tratamiento adyuvante o neoadyuvante por carcinoma de mama.
- Mujeres diagnosticadas de cáncer de mama metastásico, que van a recibir una línea o varias de tratamiento adyuvante.

3.2.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes que no hayan realizado un estudio que se considera basal. Se considera estudio basal al realizado antes de comenzar el tratamiento o como máximo un mes tras comenzar el tratamiento.
- Pacientes con antecedentes previos de insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica. Otras cardiopatías menores, tales como arritmias o valvulopatías son admisibles.

3.3. TÉCNICA DE REALIZACIÓN DE LA VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA.

La realización de la ventriculografía isotópica se compone de tres fases fundamentales:

- Marcaje de hematíes.
- Adquisición de imágenes.
- Interpretación e informe de los resultados.

3.3.1. Marcaje de los hematíes.

La realización de la ventriculografía isotópica requiere el marcaje de los hematíes con el radiotrazador tecnecio-99 metaestable (^{99m}Tc). Para la unión de dicho radiotrazador a los hematíes se emplea pirofosfato de estaño, una molécula puede marcarse radiactivamente y tiene afinidad por la membrana plasmática de los glóbulos rojos.

Desde el inicio del estudio hasta abril de 2012, se realizó el marcaje de hematíes mediante técnica de marcaje in vitro. Posteriormente a esta fecha, se realizó con marcaje in vivo. Tanto el marcaje in vitro como la provisión del ^{99m}Tc necesario para el marcaje in vivo se llevó a cabo en la Unidad Central de Radiofarmacia de Galicia S.L., localizada en Órdenes (La Coruña).

3.3.1.1. Técnica de marcaje in vitro.

El marcaje in vitro de hematíes se realiza mediante la aplicación de $^{99m}\text{Tc-Sn(II)}$ (Pirofosfato de Estaño marcado con Tecnecio).

1- Extracción de la muestra sanguínea del paciente. Se toma en una jeringa 1,5 ml de solución anticoagulante dextrosa-citrato solución A (ACD-A), de Laboratorios CitraLabs. A continuación se extraen 8,5 ml de sangre del paciente en la misma jeringa, hasta completar los 10 ml que constituyen la muestra. Esta muestra es remitida a la Unidad Central de Radiofarmacia.

2- Preparación de la solución de pirofosfato de estaño. La solución de pirofosfato de estaño se realiza a partir de un vial de Technescan PYP[®] de laboratorios Mallinckrodt. Para su preparación, se inyectan 10 ml de suero fisiológico en el vial de Technescan[®] PYP. Se retira la jeringa y agitaremos suavemente el vial. Partimos de 3.360 μg de Sn (II). Extraeremos del vial PYP con 1 ml de la solución evitando la entrada de aire en la jeringa, obteniendo 336 μg de Sn (II). Se completa con solución salina fisiológica hasta un volumen de 10 ml, volteando varias veces la jeringa para homogenizar la disolución.

3 - Se obtienen 5 mL de sangre de la muestra en un tubo de poliestireno.

4 - Se añade 0,2 ml de la solución de pirofosfato, que contiene 8,0 μg de Sn (II), gota a gota a la muestra sanguínea.

5 - Incubación 10 minutos a temperatura ambiente con agitación ocasional. Se resuspenden los hematíes con 20 ml de disolución salina fisiológica.

6 - Centrifugar 10 minutos a 3.000 rpm (Centrífuga Medibas Nahita). Se extrae y desecha el sobrenadante.

7 - A partir de una solución de Pertecneciato sódico ($^{99m}\text{TcO}_4\text{-Na}^+$), se añade el volumen requerido de ^{99m}Tc gota a gota, aproximadamente 1 mL, que contenga entre

185 y 1295 MBq. Es decir, entre 5 y 35 mCi. Usualmente se calcula una actividad para obtener 24 mCi para la hora de administración.

8 - Incubar otros 10 minutos a temperatura ambiente agitando 2-3 veces.

9 – Se vuelven a suspender los hematíes con 20 ml de disolución salina fisiológica y centrifugar otros 10 minutos a 3.000 rpm. Extracción del sobrenadante.

10 – Traslado de la muestra a otro tubo de poliestireno de fondo cónico con tapón de rosca y se resuspenden los hematíes marcados con aproximadamente 4 ml de disolución salina fisiológica.

11 – Se realizan los cálculos de rendimiento y marcaje. La actividad de las muestras se mide con un activímetro Capintec CRC 15R. Se comprueba la actividad del tubo de sobrenadante y la del sedimento celular. El rendimiento del marcaje se expresa como un tanto por ciento (%) con la siguiente fórmula:

$$R(\%) = \frac{\text{Actividad en Células}}{\text{Actividad en células} + \text{Actividad en sobrenadante}} \times 100$$

12 – Se extraen los hematíes marcados con una jeringa de 5 cc. Se puede lavar el tubo con cloruro sódico para 0,9% para recoger mejor la sangre marcada.

13 – Medición en activímetro de la dosis final.

14 – Preparación de vial de monodosis, anotando la actividad de la dosis y la hora solicitada para la administración.

15 – Se envía la dosis de vuelta al servicio de Medicina Nuclear y se reinyectan los hematíes al paciente.

16 – Se procede a la realización de la adquisición de imágenes gammagráficas.

3.3.1.2. Técnica del marcaje in vivo.

1- El marcaje in vivo de hematíes se realizó empleando el Kit de marcaje de hematíes Angiocis[®] de laboratorios IBA. Contiene 20,12 mg de pirofosfato de sodio y 4,05 mg de cloruro de estaño. Para su administración, se reconstituye la preparación con 3 ml de solución fisiológica de cloruro sódico.

2 – Se administra la solución de angiocis por vía intravenosa al paciente.

3 – Transcurridos 30 minutos, se administra también por vía intravenosa la solución de ^{99m}Tc -Pertnecato, preferiblemente en una vena distinta a la que se empleó para la administración del pirofosfato. La solución de ^{99m}Tc está calibrada para una actividad de 24 mCi en el momento de la administración. La actividad se comprobó con un activímetro Capintec CRC 15R.

4 – Tras la administración, se procede a la adquisición de imágenes gammagráficas.

3.3.2. Adquisición de imágenes en gammacámara.

3.3.2.1. Características de la gammacámara.

La obtención de las imágenes de la ventriculografía isotópica se realizó con una gammacámara millenium VG de General Electric.

Características técnicas de la Gammacámara GE Millenium VG:

- N° de PMT: 59
- FOV (cm): 54 x 40
- Resolución espacial: 7,8 mm
- Sensibilidad: 160 cpm/uCi
- Resolución energética: 9,8%
- Uniformidad (UFOV) : 3,6%

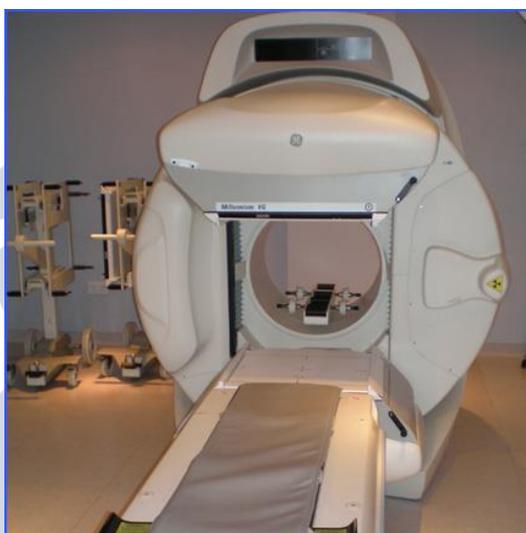


Figura 12. Gammacámara millenium VG GE

3.3.2.2. Modo de adquisición de las imágenes.

- Posicionamiento de la paciente en decúbito supino.
- Colocación de electrodos para control de la onda R del ECG.
- Disposición del colimador a 45°, centrado sobre la región torácica de la paciente
- Se adquieren un total de 24 imágenes, la adquisición está sincronizada con la onda R del ECG (Adquisición Gated). La duración de un ciclo cardiaco, delimitado entre dos ondas R, de en qué momento del ciclo cardiaco se encuentra a cada momento de la adquisición. Se obtienen 24 imágenes preliminares por cada ciclo, siendo el tiempo de adquisición de cada una de ellas la vigésimocuartaava parte del ciclo. Estas imágenes se obtienen durante varios ciclos cardiacos, y cada una de ellas se van sumando con las imágenes preliminares anteriores que coinciden con su posición (primera imagen del ciclo con la primera del ciclo siguiente, y así consecutivamente). Tras varios ciclos se obtendrán 24 imágenes con un número de cuentas suficiente para establecer una

visualización diagnóstica y estas imágenes constituirán un ciclo cardíaco “promedio” de todos los ciclos que tuvo la paciente. La adquisición gated también permite desechar los ciclos cardíacos que ocurran demasiado rápido o demasiado lentos, consecuencias de extrasístoles u otras arritmias, reduciendo en parte a alteraciones que estos trastornos podrían tener en el cálculo de la fracción de eyección.

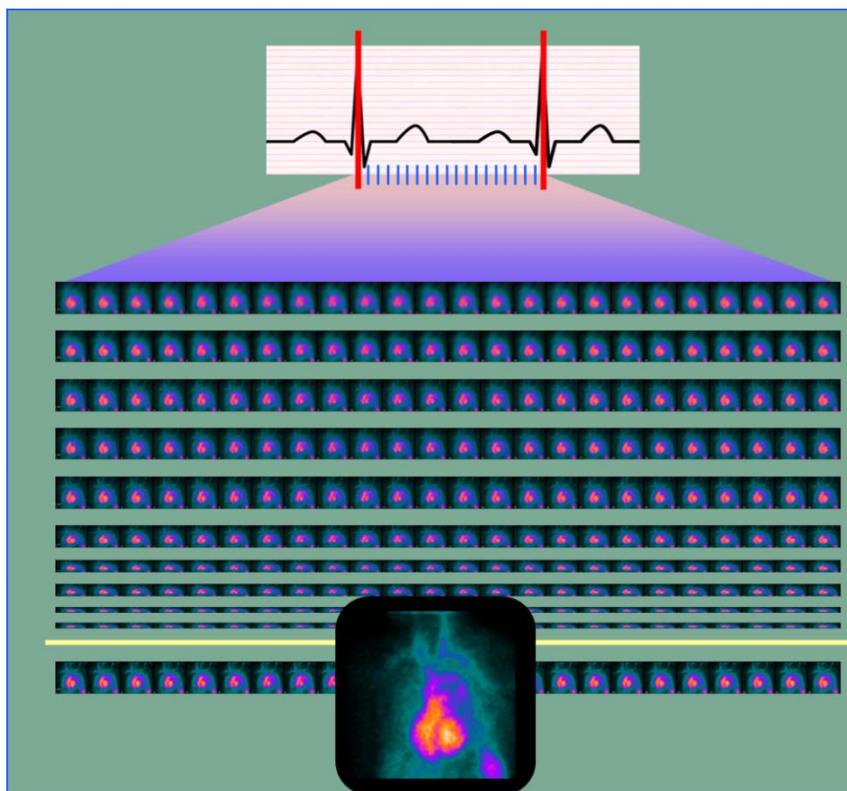


Figura 13. Representación de la formación de un ciclo cardíaco promedio a partir de la adquisición de múltiples imágenes obtenidas con el registro de la onda R del ECG.

3.3.2.3. Características técnicas de la imagen.

Características de las imágenes obtenidas por la gammacámara para la realización de la ventriculografía:

- Radioisótopo: ^{99m}Tc
- Ventana de energía: 20%
- Colimador: LEGP
- Matriz: 64 x 64
- Zoom: 2.0
- N° de cuentas : 6000 Kc
- N° de imágenes: 24
- Umbral PVC: 30%

3.3.3. Dosimetría de la ventriculografía.

La actividad administrada usualmente de ^{99m}Tc en la ventriculografía isotópica marcada con hematíes oscila entre los 500 y 1050 MBq, siendo lo más habitual una dosis en torno a los 800 MBq en pacientes adultos. La dosis efectiva absorbida por el paciente es independiente del tipo de marcaje (in vivo o in vitro) y para una dosis de 800 MBq es de 5,6 mSv. La dosis absorbida por los órganos críticos es la siguiente: Suprarrenales 8 mGy, corazón 18 mGy, riñones 14 mGy, hígado 10 mGy y bazo 11 mGy. Todas las pacientes incluídas en este estudio eran adultas, por lo que no se requirieron correcciones de la dosis por edad.

3.3.4. Procesado de las imágenes e informe de los resultados.

Las imágenes obtenidas en la gammacámara en formato DICOM son enviadas para su procesado a estación de trabajo Xeleris, de General Electric. El procesado de la imagen se lleva a cabo con el programa integrado en la estación “EF Analysis”.

En este programa requiere establecer una región de interés (region of interest o ROI) sobre el área correspondiente al ventrículo izquierdo, tanto en sístole como en diástole. Se empleó el modo de detección automática, por el cual, mediante el establecimiento de una única ROI sobre el área del ventrículo izquierdo, el software delimita el área de sístole y de diástole, así como establece una ROI de fondo para sustraer a la actividad de las ROIs en el área cardiaca. El método automático permite reducir al máximo la variabilidad interobservador y asegurar la reproducibilidad de la prueba.

Tras estos pasos, el programa nos muestra el informe de la función sistólica cardiaca, que se muestra en la figura 14.

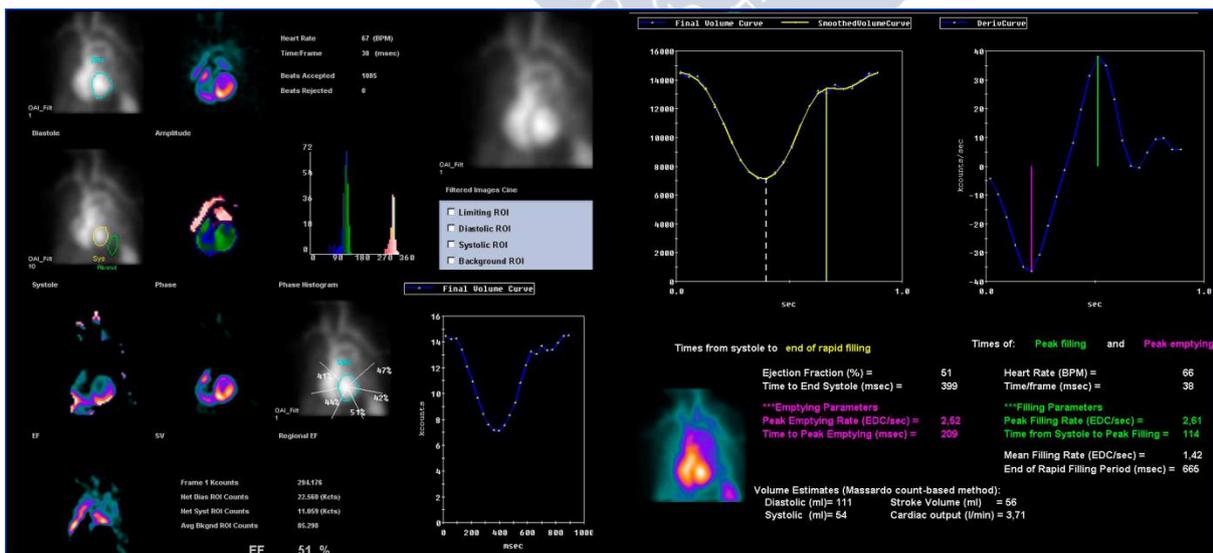


Figura 14. Informe de los parámetros hemodinámicos obtenidos por la ventriculografía tras el procesado de las imágenes en la estación de trabajo.

Los parámetros de función diastólica se obtienen a partir del procesado anterior de las imágenes, a través del programa “Peak Filling Rate”, que nos muestra los siguientes datos:

A partir de estos resultados, se hace el informe de la prueba. Se establecieron los siguientes criterios de normalidad:

- Frecuencia cardiaca: 60-100 lpm.
- Fracción de Eyección: Normalidad global con valores por encima del 50%. Valores por debajo del 50% o un descenso de 10 puntos respecto al estudio basal se consideraron patológicos.
- Velocidad Máxima de llenado: Por encima de 2,50 EDV/seg
- Tiempo a la velocidad máxima de llenado: Inferior a 180 mseg.
- Volumen telediastólico: Inferior a 130 mL
- Volumen telesistólico: Inferior a 60 mL

3.4. REGISTRO DE LOS DATOS.

El registro de los datos de las pacientes se realizó con una base ACCESS, que incluía información clínica de cada una de las pacientes y el registro de los resultados de las pruebas que se les realizaron. Los datos clínicos se extrajeron de la historia clínica de la paciente y/o durante la consulta previa a la realización de la prueba.

3.4.1. Datos clínicos de la paciente.

Los datos clínicos que se registraron en este estudio incluían los siguientes:

3.4.1.1. Antecedentes personales.

Edad, talla, peso, IMC, historia previa de hipertensión, diabetes, tabaquismo, anemia, cardiopatía previa (y tipo), u otros antecedentes que pudieran considerarse de interés.

3.4.1.2. Historia ginecológica.

Edad de menarquia, número de embarazos, número de partos, edad menopausia, uso de anticonceptivos o empleo de terapia hormonal sustitutiva.

3.4.1.3 Historia Oncológica previa.

Antecedentes de cáncer previo, y tratamientos previos quirúrgicos, quimioterápicos o radioterápicos. Antecedentes familiares de cáncer de mama o de otros cánceres.

3.4.2. Datos del Tumor.

Los datos registrados acerca de la naturaleza del tumor incluyeron:

- Fecha de diagnóstico.

- Localización del tumor.
- Estudio anatomopatológico:

Se recogieron los datos a partir de los informes del servicio de anatomía patológica del hospital clínico universitario de Santiago. En el caso de que las pacientes fuesen hubiesen realizado el estudio en otros centros, se registraron los datos a partir de la historia clínica de la paciente. El estudio anatomopatológico del tumor incluyó los siguientes datos:

- Tipo Histológico: Se estableció el tipo histológico según la clasificación x. En el caso de carcinomas con más de un componente histológico, se recogió el que presenta mayor malignidad o peor pronóstico.
- Estadio: Se registró el estadio al diagnóstico, mediante la clasificación TNM, previa al tratamiento quimioterápico.
- Grado Tumoral: El grado tumoral se estableció por el sistema de Scarff-Bloom-Richarson modificado, también denominado Nottingham Grading System (NGS) (19), que se basa en el estudio de tres parámetros; Formación de túbulos, grado nuclear y número de mitosis.

A cada uno de estos parámetros se le asigna un valor de 1 a 3, y su suma determina el grado histológico del tumor:

- Valor Suma 3-5 Grado 1 – Tumor bien diferenciado.
 - Valor suma 6-7 Grado 2 – Tumor moderadamente diferenciado
 - Valor suma 8-9 Grado 3 – Tumor pobremente diferenciado
- Clasificación molecular: Se estableció el subtipo molecular siguiendo la clasificación de St. Gallen. Para ello, se registró la positividad para los receptores de estrógenos, progesterona, HER2 y el índice de proliferación de Ki67. Esta clasificación se llevó a cabo siguiendo la Guía de Recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad de Oncología Clínica (122):

Positividad de receptores de estrógenos/progesterona: Se utilizaron kits de inmunohistoquímica para valorar la positividad de los receptores de estrógenos y progesterona (Dako-Agilent, Glostrup, Dinamarca), aprobados por la FDA. El resultado se calculó en base al porcentaje de células tumorales teñidas en la imagen o mediante valoración semicuantitativa (Allred, en una escala de 2 a 8). Se consideró positiva una expresión con una tinción superior al 20% o con una puntuación de Allred mayor de 3/8.

Positividad de HER2: Para valorar la positividad de la expresión del receptor HER2 se empleó la técnica de inmunohistoquímica con un kit estandarizado, Herceptest (Dako-Agilent). La positividad del test se define como:

- 3+ (Postivo): Tinción intensa de la membrana celular de más del 30% de las células neoplásicas
- 2+ (Borderline, equívoco o indeterminado). Tinción débil o moderada de la toda membrana de más del 10% de las células.
- 1+ (Negativo) tinción débil o incompleta de la membrana de más del 10% de las células.
- 0 (Negativo) No tinción o tinción de menos del 10% de células.

A partir del 2013, se introdujo una actualización de las guías clínicas (249), por lo que a partir de ese momento el análisis de HER2 siguió la siguiente clasificación:

- 3+(Positivo): Tinción intensa y completa de más del 10% de células
- 2+ (Equívoco): Tinción completa pero de intensidad débil o moderada de más del 10% de células o intensa y completa en menos o igual al 10% de las células.
- 1+ (Negativo): Tinción muy débil e incompleta más del 10% de células.
- 0 (Negativo): No tinción o muy débil e incompleta de la membrana de menos del 10% de células.

En casos equívocos, se realizó la técnica de hibridación in situ de fluorescencia (FISH). Esta técnica determina la amplificación del gen HER2 mediante el empleo de sondas marcadas con fluorocromos. Para ello se empleó el kit aprobado por la FDA pharmDX (Dako-aligent). Este test tiene dos sondas para mediar simultáneamente la expresión de HER2 y del centrómero del cromosoma 17, y establece la amplificación a través de la relación HER2/centrómero 17, y de la relación del número de señales HER2/célula, estableciendo la siguiente clasificación:

- No amplificado: Ratio HER2/centrómero < 2 y HER2/célula $< 4,0$.
- Equivoco: Ratio HER2/centrómero < 2 y HER2/célula entre 4 y 6.
- Amplificado: Ratio HER2/centrómero < 2 y HER2/célula ≥ 6 o Ratio HER2/centrómero ≥ 2 y HER2/célula ≥ 4 .

Una amplificación positiva en el test FISH permite considerar al tumor HER2 positivo y subsidiario de tratamiento con fármacos anti-HER2, mientras que la no amplificación lo cataloga como si se tratase de HER2 negativo a efectos de tratamiento. En los casos equívocos puede repetirse la prueba con otra muestra u otra sonda alternativa para el cromosoma 17, si se continuase obteniendo un resultado equívoco, se podría considerar el uso de anti-HER2.

Positividad de Ki67: Para la determinación del índice de proliferación, se empleó la técnica inmunohistoquímica mediante el anticuerpo MIP-1. Hasta el 2013, el umbral utilizado para la determinación de alta proliferación era del 14%, umbral propuesto por Cheang y cols. en 2009 (250) para diferenciar los subtipos luminal A y B y aceptado por el Consenso de St. Gallen en 2011 (251). Sin embargo, a partir del Consenso de 2013 el umbral más votado fue el 20% (43).

A partir de estos parámetros, se clasificaron los tumores siguiendo la clasificación de St. Gallen (43) En los siguientes grupos:

- Luminal A: Receptores de estrógenos y progesterona positivos, HER2 negativo y Ki67 bajo.
- Luminal B/HER2-: receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona negativos, HER2 negativo y Ki67 alto.
- Luminal B/HER2+: receptores de estrógenos y/o progesterona positivos y HER2 positivo.
- HER2: Receptores hormonales negativos y HER2 positivo.
- Triple negativo/Basal-Like: Receptores hormonales negativos y HER2 negativo.

3.4.3. Tratamiento Recibido.

3.4.3.1. Tratamiento quirúrgico.

- Tipo de intervención quirúrgica (mastectomía, conservadora) y fecha de la intervención.
- Realización de biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía, registrando el número de ganglios positivos, en el caso de que existan.

3.4.3.2. Tratamiento radioterápico.

- Registro de si se recibió o no radioterapia adyuvante y fecha de administración.

3.4.3.3. Tratamiento Sistémico.

- Registro de terapia neoadyuvante: Se registró la administración o no de terapia neoadyuvante, pauta empleada y fecha de inicio y final
- Registro de terapia adyuvante: Se registró la terapia adyuvante recibida, en varios apartados:
 - Pautas de tratamiento que incluyen antraciclinas. Las terapias con antraciclinas que recibieron las pacientes fueron muy variadas. Para la realización de este estudio, se intentó categorizar las variables como se muestra en tabla 9:

Categorización del tratamiento con Antraciclinas como terapia adyuvante		
Terapia con Doxorubicina	Terapia con Epirrubicina	Terapia con otras antraciclinas
AC <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina 60 mg/m² • Ciclofosfamida 600 mg/m² X 4 ciclos/14 días TAC <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina 50 mg/m² • Docetaxel 75 mg/m² • Ciclofosfamida 500 mg/m² X 6 ciclos/21 días FAC <ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina 50 mg/m² • Ciclofosfamida 500 mg/m² • 5-Fluoracilo 500 mg/m² 2 veces/ciclo X 6 ciclos/21 días 	FEC100/FEC90/FEC75 <ul style="list-style-type: none"> • Epirrubicina 100/90/75 100 mg/m² • Ciclofosfamida 500 mg/m² • 5-Fluoracilo 500 mg/m² X 3 ciclos/21 días* *administrada en neoadyuvancia 4 ciclos/21 días CEF <ul style="list-style-type: none"> • Epirrubicina 60 mg/m² • Ciclofosfamida 75 mg/m² PO • 5-fluoracilo 500 mg/m² X 6 ciclos/28 días 	Doxorubicina con cápsula liposomal pegylada <ul style="list-style-type: none"> • Myocet/Caelyx 50 mg/m² Cada 28 días

Tabla 9. Clasificación de la terapia sistémica adyuvante empleada durante el registro de datos.

- Tratamiento con taxanos, docetaxel o placlitaxel, usualmente administrados en combinación con alguna de las pautas de antraciclinas anteriores.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales, especialmente el trastuzumab, con fecha de inicio y finalización
 - Tratamiento con terapia hormonal, con el tipo de fármaco empleado.
- Registro de terapia paliativa

En pacientes que presentaron metástasis en su evolución o que se encontraban con enfermedad metastásica al diagnóstico, se registró el tratamiento de la siguiente forma:

- Línea de tratamiento quimioterápico administrado. Se intentó registrar el tratamiento durante el cual la paciente realizó control con ventriculografía. En los casos en los que los controles se alargaban durante varias líneas de tratamiento o que ya habían recibido otras líneas de tratamiento previamente se trató de registrar las diferentes pautas recibidas. La categorización de las terapias recibidas por este grupo de pacientes se muestran en la tabla 10.

Clasificación de la terapia sistémica en el cáncer de mama metastásico		
Pautas de terapia que incluyen antraciclinas	Pautas de terapia que no incluyen antraciclinas	Tratamiento con taxanos
<ul style="list-style-type: none"> • AC (Doxorubicina/Ciclofosfamida) • TAC (Doxorubicina/Docetaxel/Ciclofosfamida) • FAC (Doxorubicina/Ciclofosfamida/5-Fluoracilo) • FEC (Epirubicina/Ciclofosfamida/5-Fluoracilo) • CEF (Ciclofosfamida/Epirubicina/5-Fluoracilo) • Antraciclinas encapsuladas 	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabina • Gemcitabina • Vinorelbina • Eribulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Docetaxel (Sólos o en combinación con las terapias anteriores)

Tabla 10. Clasificación de la terapia sistémica paliativa empleada durante el registro de datos.

- Tratamiento con anticuerpos monoclonales. Para nuestro estudio se registró especialmente el empleo de trastuzumab, aunque también se registraron, de existir, el empleo de otros anticuerpos como el pertuzumab o el bevacizumab. La duración del tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes metastásicas no está definida, y en algunas pacientes se aplicó durante largos periodos de tiempo.
- Tratamiento con terapia hormonal, con el tipo de fármaco empleado.

3.4.4. Evolución de las pacientes.

El registro de la evolución de las pacientes incluyó los siguientes parámetros:

- Fecha de última revisión realizada a la paciente.
- Presencia de evento cardiológico adverso, tipo de evento y fecha del mismo. Los defectos cardiológicos adversos se definieron de la siguiente forma.

- Descenso significativo de la fracción de eyección, sin otra repercusión clínica o terapéutica. Se registró un descenso de la FE por debajo del 50% o bien una caída mayor del 10% respecto al valor del estudio basal, normalmente puntual o de escasa magnitud, que no impidió que la paciente finalizase el tratamiento previsto ni provocó sintomatología clínica de tipo cardíaco en la paciente.
 - Descenso significativo de la fracción de eyección que requirió interrumpir de forma temporal la administración del tratamiento o que supuso de algún modo un cambio en el manejo de la paciente. Normalmente estas pacientes requirieron un aumento en el número de controles por ventriculografía para comprobar si recuperaban o no su función, pero que tras estos procedimientos las pacientes lograron completar el tratamiento previsto.
 - Descenso significativo de la fracción de eyección que requirió suspender de forma definitiva una pauta de tratamiento prevista. Defectos mantenidos de la FE a pesar de interrumpir la medicación.
 - Aparición de sintomatología clínica que requirió consulta al servicio de cardiología y administración de tratamiento cardiológico.
 - Desarrollo de arritmias cardíacas
- Diagnóstico definitivo de insuficiencia cardíaca mantenida.
 - Desarrollo de recidiva o metástasis y fecha
 - Registro de exitus de la paciente, si se produce, y su causa:
 - Exitus por evolución del cáncer
 - Exitus por causa cardíaca
 - Exitus por otra causa (procesos infecciosos, etc.)

3.4.5. Datos de la ventriculografía.

Para cada una de las ventriculografías realizadas a las pacientes se registraron los datos siguientes:

- Fecha de la ventriculografía.
- Número de prueba realizada.
- Actividad de la dosis administrada de ^{99m}Tc .
- Frecuencia cardíaca media.
- Fracción de eyección.
- Velocidad máxima de llenado ventricular o Peak filling rate (PFR).
- Tiempo hasta la velocidad máxima de llenado o Time to peak filling rate (TPFR).
- Volumen telediastólico (VTD).
- Volumen telesistólico (VTS).

Figura 15. Imagen del formulario de la base de datos ACCESS empleada para la recogida de los datos del estudio.

3.5. CLASIFICACIÓN DE LAS PACIENTES.

Las pacientes se clasificaron en tres grupos según el número de pruebas realizadas y el tratamiento que reciben según su estadio. Bajo los siguientes criterios se definieron los grupos A, B, C.

3.5.1. Grupo A.

Se incluyeron las pacientes con un estudio basal válido antes de iniciar el tratamiento. La finalidad de este grupo es establecer una relación entre los parámetros hemodinámicos basales con las características clínicas de las pacientes y con la aparición de acontecimientos adversos.

3.5.2. Grupo B.

Los dos grupos siguientes los constituyen pacientes que además del estudio basal tienen un control de la cardiotoxicidad mantenido en el tiempo durante el tratamiento, con al menos dos determinaciones de la fracción de eyección. El grupo B incluyó a las pacientes con diagnóstico inicial de carcinoma en estado no metastásico, y que van a recibir tratamiento adyuvante (o neoadyuvante) con intención curativa.

3.5.3. Grupo C.

El grupo C incluyó a las pacientes con control existente por ventriculografía pero con carcinomas de mama metastásicos, que van a recibir una o varias líneas de tratamiento con finalidad paliativa. En este grupo se incluyó a las pacientes que se encontraban en estadio IV al diagnóstico como aquellas pacientes del grupo B que registraron la aparición de metástasis durante la evolución del estudio y han realizado controles de la fracción de eyección posteriores a la aparición de las metástasis.

La clasificación de los distintos grupos de pacientes se muestra en la figura 16.



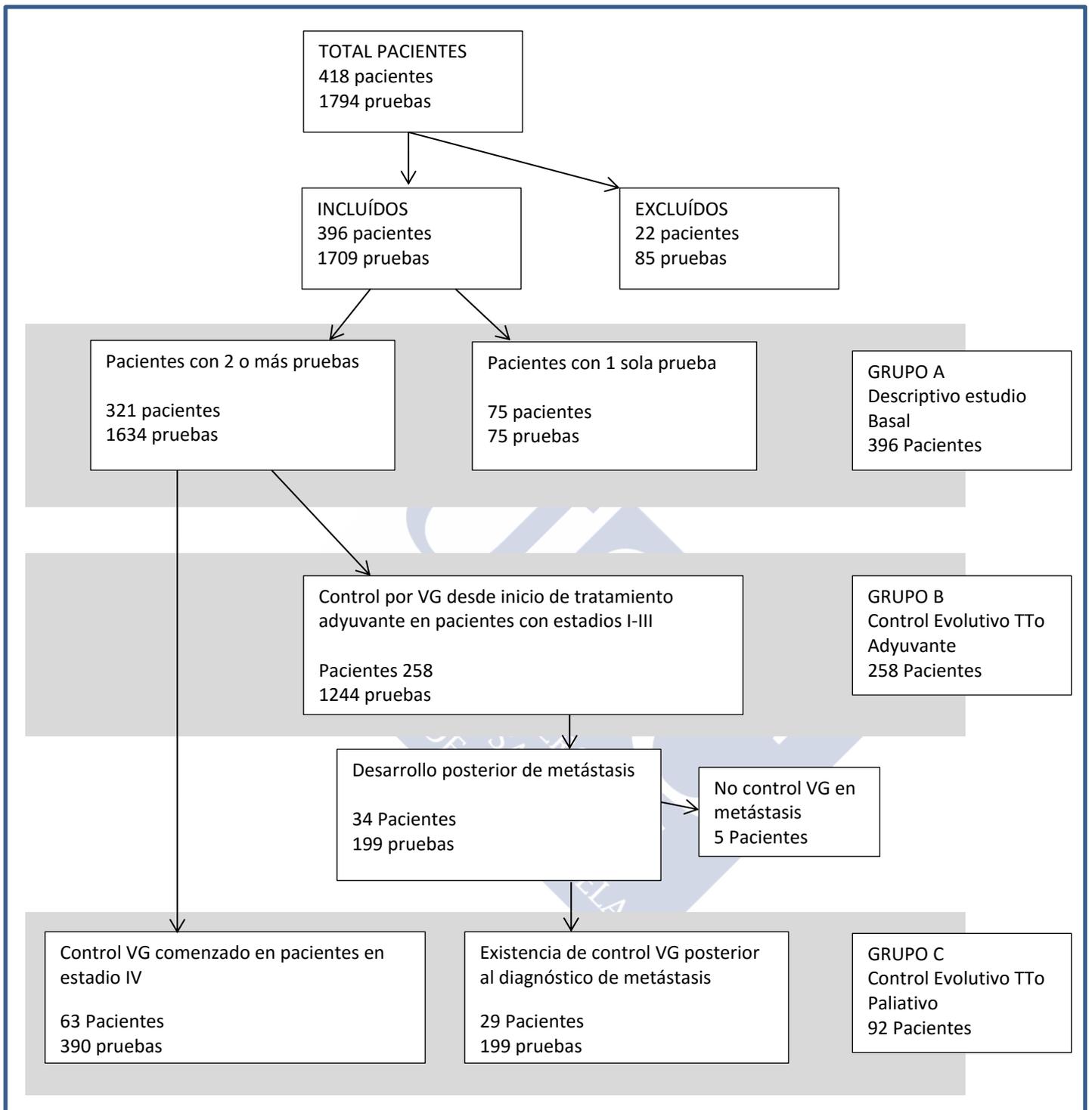


Tabla 16. Clasificación de las pacientes incluidas en el estudio.

3.6. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

3.6.1. Historia clínica previa.

La tabla 11 expone las características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio.

PACIENTES INCLUIDOS: N 396		
ANTECEDENTES PERSONALES	EDAD	54,20±13,34 [26-91]
	Hipertensión	105 (26,58%)
	Diabetes	26 (6,58%) - ADO 24 (6,07%) - Insulina 2 (0,5%)
	Dislipemia	83 (21,01%)
	IMC	26,88±5,1 [17-48] - IMC ≥30 121 (30,63%)
	Anemia	16 (4,05%)
	Tabaquismo	59 (14,93%) - Activas 43 (10,88%) - Exfumadoras 16 (4,05%)
	Consumo Alcohol	9 (2,27%)
	Cardiopatía Previa	16 (4,05%) - Arritmia 13 (3,29%) - Valvulopatía 3 (0,75%)
HISTORIA GINECOLOGICA	EDAD Menarquia	13,10±1,55 [9-18]
	Gestantes	287 (72,66%)
	Uso ACO	73 (18,48%)
	THS	16 (4,05%)
	Menopáusicas al diagnóstico	248 (62,78%)
	Edad Menupausia	49,01±5,1
HISTORIA ONCOLOGICA	Antecedentes Familiares	235 (59,49%) - Ca. Mama 94 (23,79%) - Otros cánceres 141 (35,69%)
	Cáncer Previo	48 (12,15%) - Mama 25 (6,32%) - Ovario 4 - Colon; Cutáneo 3 - Hematológico; Renal; Cérvix; Endometrio; Tiroides 2 - Gástrico; Óseo; Parótida 1
	Cirugía previa	41 (10,37%)
	Quimioterapia previa	28 (7,08%)
	RT previa	17 (4,30%)

Tabla 11. Características clínicas de la población global a estudio.

3.6.2. Características de los tumores.

La información acerca del tipo histológico, localización, estadio inicial al diagnóstico, grado tumoral y clasificación molecular se muestran en la tabla 12.

A reseñar que los subtipos moleculares que expresan HER2 (Luminal B HER2 positivo y HER2 puro) fueron los más prevalentes.

Tipo Histológico	- Ductal Infiltrante - Lobulillar Infiltrante - Inflamatorio - Intraductal - Medular Infiltrante - Micropapilar - Mucinoso - Papilar; Metaplásico; Intralobulillar; Fillodes; Paget	348 (88,1%) 20 (5,06%) 7 (1,77%) 6 (1,52%) 4 (1,01%) 3 (0,76%) 2 (0,51%) 1 (0,25%)
Localización del Tumor	- Mama Izquierda - Mama Derecha - Bilateral	212 (53,67%) 178 (45,06%) 5 (1,26%)
Diámetro	28,47±18,65 mm [1-120]	
Estadio al diagnóstico	- 0 - IA - IB - IIA - IIB - IIIA - IIIB - IIIC - IV	1 (0,25%) 53 (13,42%) 7 (1,77%) 92 (23,29%) 94 (23,80%) 64 (16,20%) 24 (6,08%) 25 (6,33%) 35 (8,86%)
Grado tumoral	- 1 - 2 - 3	16 (4,05%) 190 (48,10%) 170 (43,03%)
Clasificación Molecular	- Luminal A - Luminal B Her2 negativo - Luminal B Her2 positivo - HER2 puro - Triple Negativo	19 (4,81%) 67 (16,96%) 180 (45,56%) 102 (25,82%) 24 (6,07%)

Tabla 12. Características y clasificación de los tumores de la población global a estudio.

3.6.3. Tratamiento recibido.

Los datos referentes al tratamiento recibido, tanto locorregional como sistémico de las pacientes se exponen en la tabla 13:

Tratamiento Locorregional	Cirugía	263 (91,9%)	- Conservadora 225 (56,99%) - Mastectomía 170 (43,03%)
	Radioterapia	278 (70,37%)	
Tratamiento Sistémico	Quimioterapia Neoadyuvante	123 (31,13%)	- Pauta con Antraciclinas 103 - Taxanos 108 - Trastuzumab 76
	Quimioterapia Adyuvante	Antraciclinas 104 Trastuzumab 24 Antraciclinas+Trastuzumab 219 Taxanos 296 Hormonoterapia 245	- Pauta con antraciclinas 323 ▪ FEC/CEF 244 ▪ AC/FAC 70 ▪ Myocet 9 - Taxanos 296 ▪ Docetaxel 221 ▪ Paclitaxel 75 - Trastuzumab 243 - Tratamiento Hormonal 245 ▪ Tamoxifeno 121 ▪ Inhibidores Aromatasa 124
	Quimioterapia paliativa (93 pacientes)	Antraciclinas 24 Trastuzumab 49 Antraciclinas+ Trastuzumab 20 Taxanos 90 Hormonoterapia 114	

Tabla 13. Clasificación del tratamiento en la población global a estudio.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Además de los datos registrados en la base de datos, para la realización del análisis estadístico se precisaron datos adicionales dependientes de estos registros iniciales, tales como categorizaciones de variables (por ejemplo, establecer el criterio de edad mayor o menor de 60 años a partir de la edad del paciente) o cálculos a partir de dos o más variables previas (tales como el tiempo de revisión, a partir de la fecha de diagnóstico y de la última revisión realizada). Estos datos se calcularon por medio de consultas en la propia base de datos Access o mediante la exportación de estos datos a un programa de hojas de cálculo (Microsoft Excel). Para el análisis de los datos, se emplearon los paquetes informáticos SPSS 19.0 y GSTAT 2.0

3.7.1. Pruebas de ajuste a la normalidad.

Para las variables cuantitativas, se comprobó el ajuste a la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El criterio aportado por esta prueba permitió establecer el uso de pruebas paramétricas o no paramétricas en los diferentes cálculos realizados. Como los diferentes grupos a estudio tenían un tamaño mayor de 50 no se realizó la prueba de Shapiro-Wilk.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov establece como hipótesis nula que la muestra sigue una distribución normal, y como hipótesis alternativa que sigue otra distribución. Un valor de significación inferior al nivel establecido (en nuestro estudio menor de 0,05), significa que se rechaza la hipótesis nula y que la muestra no sigue una distribución normal.

En nuestro estudio, ninguna de las variables estudiadas sigue una distribución normal, por lo que se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas en los diferentes cálculos realizados.

3.7.2. Expresión de las variables.

Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se expresan aportando el valor de la mediana y el rango intercuartílico; siguiendo la siguiente fórmula:

$$\text{Mediana [Cuartil inferior 25\% - Cuartil Superior 75\%]}$$

En ocasiones excepcionales, y con fines descriptivos, algunas variables (edad, tiempo de seguimiento), se expresaron mediante el valor de la media, la desviación típica y el rango, mediante la fórmula:

$$\text{Media} \pm \text{Desviación típica (menor valor – mayor valor)}$$

Las variables cualitativas se expresaron mediante el número de casos para cada categoría y el porcentaje:

$$\text{N}^\circ \text{ de casos (porcentaje\%)}$$

3.7.3. Análisis Univariante.

El análisis para cada variable estudiada se ha realizado mediante tablas de contingencia, cuando se trataba de variables cuantitativas. Para las variables cuantitativas, se han empleado test no paramétricos. Aunque los test paramétricos son más potentes y presentan menos probabilidades de presentar un error tipo II, precian para su empleo que las variables sigan una distribución normal. La ausencia este tipo de distribución en las variables de nuestro estudio nos obligó a realizar pruebas no paramétricas.

Para las distintas pruebas se adoptó un nivel de significación estadística de 0,05.

Se empleó el análisis univariante para relacionar los distintos parámetros del estudio. A continuación se detallan las diferentes pruebas estadísticas empleadas:

3.7.3.1. Variables cualitativas: Comparación de proporciones.

Para las variables cualitativas dicotómicas se establecieron tablas de contingencia 2x2, y para valorar su independencia estadística se empleó la prueba de χ^2 de Pearson (Chi-cuadrado), aplicando la corrección de Yates en los casos en los que fuese necesario. En los casos en que se trabajó con muestras pequeñas, con un bajo número de casos en alguno de los supuestos de las variables, se empleó el test exacto de Fisher.

3.7.3.2. Variables cuantitativas: Comparación de rangos.

Para el estudio de las diferencias entre variables cualitativas en dos grupos de población, se empleó el test de Mann-Whitney/Wilcoxon. El test de Mann-Whitney es uno de los test no paramétricos más potentes, y alcanza el 95% de la potencia del estudio paramétrico homólogo, el test t de student (252).

Para las variables cualitativas con más de dos categorías, se empleó la modalidad no paramétrica del test de ANOVA, el test de Kruskal-Wallis.

3.7.3.3. Variables cuantitativas: Correlación lineal.

Para la establecer la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó un gráfico de dispersión y se calculó el índice de correlación de Pearson, para valorar la relación lineal entre las variables.

3.7.3.4. Variables cuantitativas: Curvas de periodo libre de acontecimientos adversos

El tiempo libre de acontecimientos adversos durante el seguimiento se analizó mediante la realización de curvas de Kaplan-Meier, empleadas para relacionar la probabilidad de permanecer libre de efectos cardiacos respecto al tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento. La valoración de las posibles diferencias entre las curvas provenientes de diferentes grupos se realizó mediante el test de log-rank o como alternativa el test de Breslow.





RESULTADOS



4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DEL GRUPO A.

En este grupo se incluyeron 396 pacientes, en las que se analizaron las características del estudio basal y su relación con los antecedentes clínicos y con la evolución de las pacientes. En este estudio se incluyeron todas las pacientes con estudio basal.

4.1.1. Descripción de los parámetros hemodinámicos obtenidos en el estudio de ventriculografía basal.

La tabla 14 muestra la descripción de los parámetros hemodinámicos obtenidos mediante la ventriculografía basal en la población a estudio.

Merece destacarse que en 4 pacientes el estudio basal mostró una fracción de eyección menor el 50%. Estas pacientes pertenecían al grupo de mujeres con cáncer de mama metastásico, lo que condujo a un mayor número de pruebas posteriores, y así procurar un mayor control ya desde el inicio del tratamiento.

PARÁMETRO HEMODINÁMICO	MEDIANA [Rango intercuartílico]	Presencia de alteraciones
FRACCION DE EYECCION BASAL	64 [60-69]	EF <50%: 4 (1,01%)
FRECUENCIA CARDIACA BASAL	74 [66-183]	Taquicardia >120:1 (0,25%) Bradicardia < 50:1 (0,25%)
PFR (Peak Filling Rate)	3,02 [2,57-2,49]	PRF<2,5: 84 (21,21%)
TPFR (Time to PFR)	136 [114-165]	TPFR <180: 39 (9,84%)
VOLUMEN TELEDIASTOLICO	103,5 [90-118]	VTD >130: 28 (7,07%)
VOLUMEN TELESISTOLICO	36 [30-42]	VTS >60: 8 (2,02%)

Tabla 14. Características de los parámetros basales obtenidos por la ventriculografía en el total de las pacientes.

4.1.2. Análisis de la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la fracción de eyección basal.

Se estudió la relación entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular y la fracción de eyección basal de las pacientes. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 15.

Los hallazgos más destacables fueron los siguientes:

- a) Las pacientes hipertensas partían de un valor de FE basal mayor que la de las pacientes no hipertensas.
- b) La anemia se asoció con menores valores de FE.
- c) Al contrario que las anteriores, otros factores a priori importantes tales como la edad, diabetes, obesidad o menopausia no mostraron diferencias significativas.

Factor de Riesgo	FE		p
Edad	<60 64 [59-69]	>60 65 [59-61]	0,061
Hipertensión	No 64 [59-69]	Si 65 [62-71]	0,018
Diabetes	No 64 [60-69]	Si 62,5 [60-67]	0,237
Dislipemia	No 64 [60-69]	Si 64 [59-70]	0,909
Anemia	No 64 [60-69]	Si 61 [54-65]	0,036
Tabaquismo	No 64 [60-69]	Si 64 [57-69]	0,403
Alcohol	No 64 [60-69]	Si 61 [57-66]	0,283
Obesidad	No 65 [60-69]	Si 64 [59-69]	0,180
Cardiopatía	No 64 [60-69]	Si 65 [60-69]	0,821
Menopausia	Si 64 [60-69]	No 63 [58-69]	0,129
QT previa	No 64 [60-69]	Si 65 [61-69]	0,567
RT previa	No 64 [60-69]	Si 65 [61-68]	0,820

Tabla 15. Relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el valor de la FE basal en el total de las pacientes.

4.1.3. Evolución de las pacientes.

La tabla 16 recoge los resultados obtenidos durante el control evolutivo de las pacientes a lo largo de la duración del estudio. Merecen destacarse los siguientes:

- Se estableció un diagnóstico de insuficiencia cardiaca secundaria a quimioterapia en 14 pacientes (3,45%)
- Se estableció un acontecimiento cardiológico adverso en 89 pacientes (22,59%) de las pacientes. En 40 casos, un 12,6%, fueron requirió cambios en la administración del tratamiento quimioterápico, bien mediante interrupción temporal (33 pacientes) o suspensión definitiva del tratamiento (17 pacientes).
- Se registró el exitus en 65 casos (16,45%), pero ninguno de ellos fue por causa cardiológica.

Tiempo de seguimiento	1820,41±1416,84 días [37-8557]	
Desarrollo IC	14 (3,45%)	
Acontecimiento Cardiológico	89 (22,59%)	<ul style="list-style-type: none"> - Descenso significativo de FE, pero completó la pauta de tratamiento: 23 (5,82%) - Descenso de FE que requirió consulta a cardiología y tratamiento cardiológico: 10 (2,53%) - Descenso de FE que requirió interrumpir tratamiento temporalmente: 33 (8,35%) - Descenso de FE que supuso suspender el tratamiento: 17 (4,30%) - Desarrollo arritmia: 6 (1,51%)
Desarrollo de metástasis/recidiva	108 (27,34%)	
Exitus	65 (16,45%)	<ul style="list-style-type: none"> - Evolución Cáncer: 58 (14,68%) - Causa cardiológica: 0 (0%) - Otra Causa: 7 (1,77%)

Tabla 16. Descripción de los acontecimientos registrados durante el seguimiento en el total de las pacientes.

4.1.4. Relación entre el estudio basal y la aparición de acontecimientos adversos.

Se estudió la relación entre los valores iniciales de cada uno de los parámetros hemodinámicos medios por ventriculografía con la aparición posterior de acontecimientos cardiológicos significativos o con el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Merecen reseñarse como datos destacables los siguientes:

- Los menores valores iniciales de la fracción de eyección se relacionaron con la aparición tanto de acontecimientos adversos como los de insuficiencia cardiaca, siendo la diferencia especialmente notable en estas últimas, con una mediana muy próxima al umbral del 50%.
- Esta relación de la fracción de eyección parece determinada sobre todo por el valor del volumen telesistólico, uno de los dos parámetros que determinan el cálculo de la EF, que mostró relación significativa, mientras que el volumen telediastólico inicial no presentaba diferencias respecto a la aparición o no de eventos.
- De los parámetros de función diastólica, los menores valores de la velocidad máxima de llenado (PFR) se relacionaron de forma significativa con la aparición de acontecimientos cardiológicos adversos, tanto de descensos significativos de la EF como respecto al desarrollo de insuficiencia. El tiempo al llenado máximo sin embargo no mostró relación.

Los resultados obtenidos se detallan en la tabla 17.

	APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLÓGICOS			DESARROLLO DE IC		
	No	Si	p	No	Si	p
FE Basal	65 [61-70]	60 [54-65]	<0,01	64 [60-69]	53 [51-58]	<0,01
PRF Basal	3,08 [2,61-3,53]	2,84 [2,3-3,36]	<0,01	3,05 [2,57-3,50]	2,55 [2,20-2,84]	0,013
TPFR Basal	135 [114-160]	140 [116-168]	0,171	136 [114-165]	138 [120-162]	0,982
VTD Basal	103 [90-117]	106 [90-121]	0,313	104 [90-118]	97 [90-118]	0,614
VTS Basal	35 [30-40]	42 [34-51]	<0,01	36 [30-42]	45 [41-52]	<0,01

Tabla 17. Relación entre los parámetros basales obtenidos por ventriculografía y la aparición de acontecimientos adversos en el total de las pacientes.

4.2. RESULTADOS DEL GRUPO B.

En este análisis se incluyeron pacientes diagnosticados de cáncer de mama localizado o inicial (Estadios I-III) que van a recibir tratamiento adyuvante o neoadyuvante y a las que se les realizó seguimiento por ventriculografía (estudio basal más al menos un estudio adicional posterior). Este grupo incluyó a 258 pacientes.

4.2.1. Características generales del control por ventriculografía.

Las características generales del control realizado y del seguimiento de este grupo se muestran en la figura 17.

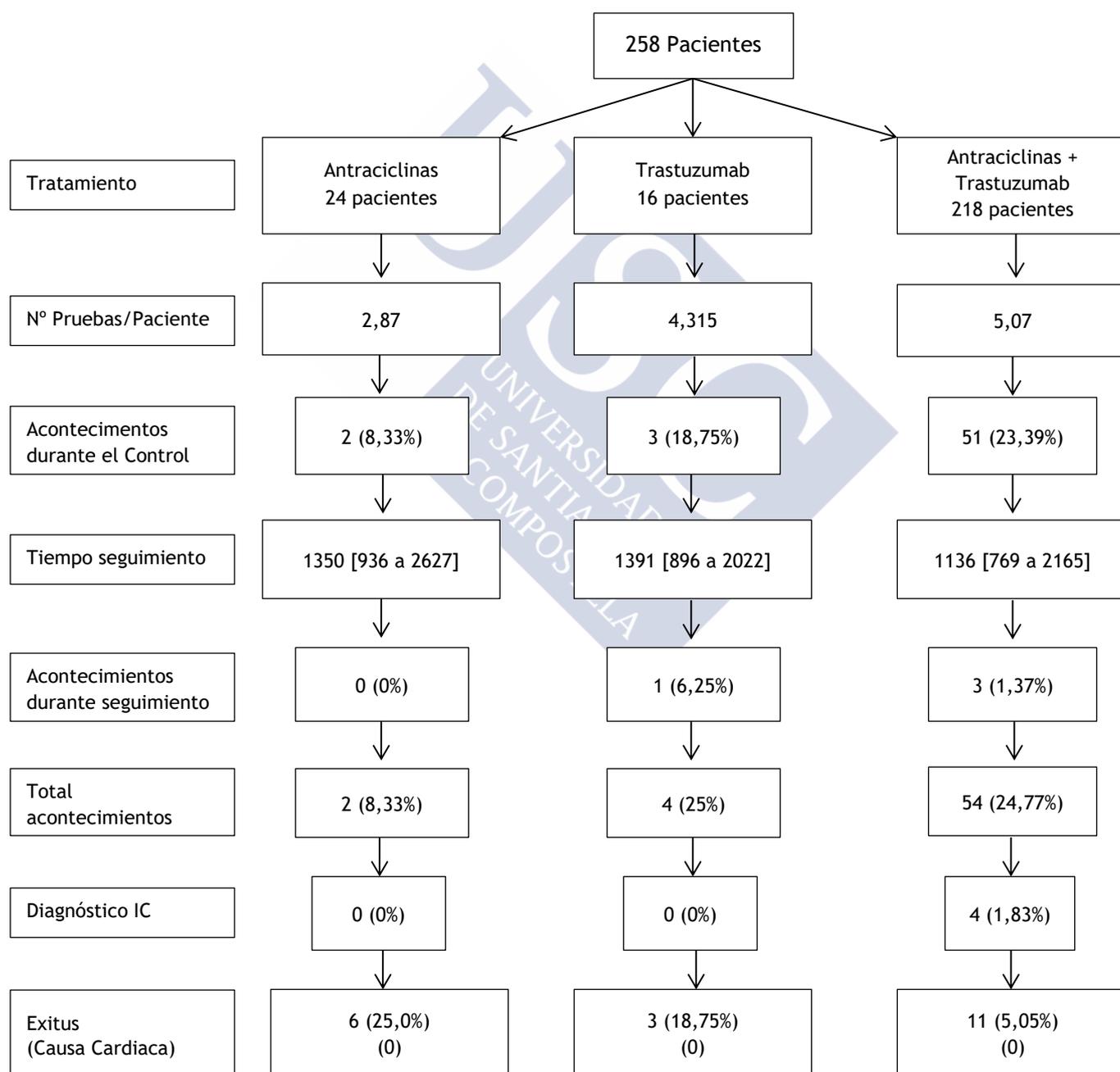


Figura 17. Características generales del control realizado a las pacientes del grupo B.

4.2.2. Análisis descriptivo de la población a estudio.

4.2.2.1. Historia clínica previa.

En la tabla 18 se muestran las características clínicas de las pacientes del grupo B.

N 258			
Antecedentes personales	Edad	53,72±13,33 [26-87]	
	Hipertensión	64 (24,81%)	
	Diabetes	14 (5,43%)	- ADO 13 - Insulina 1
	Dislipemia	48 (18,60%)	
	IMC	26,82±5,25 [17-48]	- IMC ≥30 77 (29,84%)
	Anemia	9 (3,49%)	
	Tabaquismo	40 (17,05%)	- Activas 32 (12,40%) - Exfumadoras 12 (4,65%)
	Consumo Alcohol	5 (1,94%)	
	Cardiopatía Previa	11 (4,26%)	- Arritmia 8 - Valvulopatía 1
Historia ginecológica	Edad Menarquia	13,14±1,59 [9-18]	
	Gestantes	197 76,36%	
	Uso ACO	46 (17,82%)	
	THR	14 (5,43%)	
	Menopáusicas al diagnóstico	167 (64,73%)	
	Edad Menopausia	49,01±5,1 [23-61]	
Historia oncológica	Antecedentes Familiares	159 (61,63%)	- Ca. Mama 60 (23,26%) - Otros cánceres 99 (38,37%)
	Cáncer Previo	23 (7,36%)	- Mama 11 - Ovario; Renal; Cérvix; tiroides 2 - Gástrico; cutáneo, hematológico; colon 1
	Cirugía previa	19 (7,36%)	
	Quimioterapia previa	10 (3,88%)	
	RT previa	6 (2,33%)	

Tabla 18. Características clínicas de las pacientes del grupo B.

4.2.2.2. Características de los tumores.

En la tabla 19 se detallan las características de los tumores que presentaban las pacientes del grupo B en el momento del diagnóstico. Los puntos más significativos fueron:

- a) El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico de tumor más prevalente.
- b) Los subtipos moleculares HER2 positivos (Luminal B HER2 positivo y HER2 puro) fueron con mucho los más frecuentemente observados.

Tipo Histológico	- Ductal Infiltrante	238 (92,25%)
	- Lobulillar Infiltrante	10 (4,03%)
	- Inflamatorio	3 (1,16%)
	- Intraductal	3 (1,16%)
	- Medular	3 (1,16%)
	- Papilar	1 (0,39%)
Localización del Tumor	- Mama Izquierda	132 (51,16%)
	- Mama Derecha	124 (48,06%)
	- Bilateral	1 (0,78%)
Diámetro	28,08±18,87 mm [3-120]	
Estadio al diagnóstico	- 0	0 (0%)
	- IA	43 (16,67%)
	- IB	5 (1,94%)
	- IIA	71 (27,52%)
	- IIB	65 (25,19%)
	- IIIA	41 (15,89%)
	- IIIB	15 (5,81%)
	- IIIC	18 (6,98%)
Grado tumoral	- 1	6 (2,35%)
	- 2	121 (46,89%)
	- 3	123 (47,67%)
Clasificación Molecular	- Luminal A	4 (1,55%)
	- Luminal B Her2 negativo	14 (5,42%)
	- Luminal B Her2 positivo	149 (57,75%)
	- HER2 puro	82 (31,78%)
	- Triple Negativo	8 (3,1%)

Tabla 19. Características de los tumores de las pacientes del grupo B.

RESULTADOS

4.2.2.3. Tratamiento recibido.

Las características del tratamiento administrado a las pacientes del grupo B se exponen en la tabla 20:

Tratamiento Locorregional	Cirugía	258 (100%)	- Conservadora 118 - Mastectomía 140
	Radioterapia	194 (75,19%)	- Izquierda 105 - Derecha 90
Tratamiento Sistémico	Quimioterapia Neoadyuvante	96 (37,20%)	- Pauta con Antraciclinas 85 - Taxanos 85 - Trastuzumab 71
	Quimioterapia Adyuvante	Antraciclinas 23 (8,91%) Trastuzumab 16 (6,20%) Antraciclinas+Trastuzumab 218 (84,49%) Taxanos 229 (88,75%) Hormonoterapia 168 (65,8%)	- Pauta con antraciclinas 241 ▪ FEC/CEF 197 ▪ AC/FAC 39 ▪ Myocet 5 - Taxanos 229 ▪ Docetaxel 178 ▪ Paclitaxel 51 - Trastuzumab 234 - Tratamiento Hormonal 168 ▪ Tamoxifeno 80 ▪ Inhibidores Aromatasa 88
	Quimioterapia paliativa (31 pacientes)	Antraciclinas 5 (1,97%) Trastuzumab 16 (6,20%) Antraciclinas+Trastuzumab 4 (1,55%) Taxanos 19 (7,36%) Hormonoterapia 13 (5,03%)	

Tabla 19. Descripción del tratamiento recibido por las pacientes del grupo B.

4.2.2.4. Evolución de las pacientes.

Los datos registrados respecto al control evolutivo de las pacientes y la aparición de eventos adversos se detallan en la tabla 20:

Merecen destacarse los siguientes aspectos:

- a) Se constató desarrollo de insuficiencia cardiaca en 4 pacientes, que constituyó el 1,55% del total de la población del grupo B.
- b) Se registraron eventos cardiológicos en 60 pacientes (23,26%), y en 33 casos (12,79%) se requirió el cambio o suspensión de la pauta de tratamiento inicialmente prevista.

Tiempo de seguimiento	1211 [774-2172] días	
Desarrollo IC	4 (1,55%)	
Evento Cardiológico	60 (23,26%)	<ul style="list-style-type: none"> - Descenso significativo de FE, pero completó la pauta de tratamiento: 19 - Descenso de FE que requirió consulta a cardiología y tratamiento cardiológico: 5 - Descenso de FE que requirió interrumpir tratamiento temporalmente: 25 - Descenso de FE que supuso suspender el tratamiento: 8 - Desarrollo arritmia: 3
Desarrollo de metástasis/recidiva	31 (12,02%)	
Exitus	20 (7,75%)	<ul style="list-style-type: none"> - Evolución Cáncer: 17 - Otra Causa: 3

Tabla 20. Descripción del seguimiento y registro de acontecimientos adversos en pacientes del grupo B.

4.2.2.5. Descripción de los parámetros hemodinámicos.

Se analizaron las características de los parámetros hemodinámicos calculados por ventriculografía isotópica durante el control de las pacientes del grupo B, destacando las siguientes observaciones:

- a) Durante el tratamiento, se produjo un descenso de la fracción de eyección en la práctica totalidad de las pacientes. 157 pacientes, un 60,8% mostraron descensos de más del 5% respecto al estudio basal; 84 pacientes (32,5%) mostraron un descenso considerado ya significativo, mayor al 10%. Se objetivó un descenso por debajo del valor de 50% de la fracción de eyección en 40 pacientes (15,5%) y en 22 pacientes (8,5%) se objetivó conjuntamente un descenso de más del 10% respecto al estudio basal y caída por debajo del 50% durante el control con ventriculografía.
- b) Más de la mitad de las pacientes experimentaron alteraciones en los parámetros de función diastólica, sobre todo a expensas de la velocidad máxima de llenado, que fue anómala en el 56,6% de pacientes.

Los resultados detallados de este análisis se muestran en la tabla 21.

EF	EF BASAL media	65 [61-70]	
	Descenso medio de EF	-8 [-12 a -3]	Descensos sin bajar 50% 218 - Descenso 0-5% 97 (37,6%) - Descenso 5-10% 59 (22,87%) - Descenso 10-15% 50 (19,38%) - Descenso >15% 12 (6,65) Descensos por debajo 50% 40 - Descenso 0-5% 4 (1,55%) - Descenso 5-10% 14 (5,43%) - Descenso 10-15% 10 (4,65%) - Descenso >15% 12 (4,65%)
	Tiempo hasta el mínimo de EF	248 [139-345]	
PRF	PFR Basal	3,14 [2,6 a 3,56]	
	Variación PRF	-0,68[-1,12 a -0,30]	PRF <2,5 145 (56,20%)
TVMAX	TVmax Basal	128 [111 a 152]	
	Variación TVmax	32 [4 a 64]	TVMAX >180 88 (34,11%)
VTD	VTD Basal	105 [92 a 120]	
	Variación VTD	13 [2 a 26]	VTD>130 70 (27,13%)
VTS	VTS Basal	36 [30 a 42]	
	Variación VTS	10 [4 a 17]	VTS>60 38 (14,73%)

Tabla 21. Análisis de los parámetros hemodinámicos obtenidos durante el control con ventriculografía en las pacientes del grupo B.

4.2.3. Relación de los factores riesgo con el descenso de la fracción de eyección.

Las tablas 22 y 23 muestran la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el descenso de la fracción de eyección, en términos de valor global (tabla 22) y categorizando la FE en términos de alteraciones significativas (tabla 23). En general, se observa una escasa relación entre los factores de riesgo y el descenso posterior de la FE, mereciendo destacarse únicamente las siguientes relaciones:

- La presencia de cardiopatía fue el único factor que se relacionó con un mayor descenso global de la FE y la edad mayor de 60 años rozó la significación estadística, pero no llegó a alcanzarla.
- En términos de descensos significativos de la FE, la edad sí se relacionó de forma significativa con un descenso mayor al 10%, siendo el único factor que se relacionó con la presencia de alteraciones significativas.
- Ningún factor de riesgo de los estudiados se relacionó con la aparición de bajadas de FE por debajo del 50%.

	DESCENSO GLOBAL FE		p		
Edad >60 años	Si N 86	-9,0 [-13,0 a -4,0]	No N 172	-7,0 [-11,5 a -3,0]	0,062
Hipertensión	Si N 64	-7,5 [-12,0 a -2,0]	No N 194	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,934
Diabetes	Si N 14	-6,5 [-9,0 a -4,0]	No N 244	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,914
Obesidad	Si N 77	-9,0 [-13,0 a -2,0]	No N 181	-7,0 [-11,0 a -3,0]	0,407
Tabaquismo	Si N 32	-8,5 [-12,0 a -4,0]	No N 226	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,771
Alcoholismo	Si N 5	-4,0 [-9,0 a -1,0]	No N 253	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,440
Anemia	Si 9	-4,0 [-11,0 a -4,0]	No 249	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,617
Cardiopatía	Si N 11	-11,0 [-19 a -7]	No N 247	-8,0 [-12 a -3,0]	0,027
Menopausia	Si N 167	-8,0 [-12,0 a -3,0]	No N 91	-7,0 [-11,0 a -4,0]	0,470
QT previa	Si N 10	-5,5 [-16 a -2]	No N 248	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,989
RT previa	Si N 6	-9,5 [-16 a -3]	No N 252	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,614

Tabla 22. Relación entre los factores de riesgo y la variación global de FE en las pacientes del grupo B.

RESULTADOS

	EF < 50%			DESCENSO EF >10		
	Si N 40	No N 218	P	Si N 84	No N 174	P
Edad >60	15 (37,5%)	71 (32,57%)	0,54	35 (41,67%)	51 (29,31%)	0,048
Hipertensión	8 (20,0%)	56 (25,69%)	0,443	22 (26,19%)	42 (24,14%)	0,720
Diabetes	2 (5,0%)	12 (5,5%)	0,89	3 (3,57%)	11 (6,32%)	0,360
Obesidad	16 (40,0%)	61 (27,98%)	0,126	27 (32,14%)	50 (28,74%)	0,575
Tabaquismo	8 (20,0%)	24 (11,01%)	0,1128	10 (11,90%)	22 (12,64%)	0,866
Alcoholismo	0 (0%)	5 (2,29%)	0,333	1 (1,19%)	4 (2,30%)	0,545
Anemia	3 (7,50%)	6 (2,75%)	0,132	3 (3,57%)	6 (3,45%)	0,959
Cardiopatía	3 (7,50%)	8 (3,67%)	0,270	6 (7,14%)	5 (2,87%)	0,111
Menopausia	25 (62,5%)	142 (65,14%)	0,748	61 (72,62%)	106 (60,92%)	0,065
QT previa	0 (0%)	10 (4,59%)	0,167	4 (4,75%)	6 (3,45%)	0,608
RT previa	0 (0%)	6 (2,75%)	0,288	3 (3,57%)	3 (1,72%)	0,356

Tabla 23. Relación entre los factores de riesgo y con el registro de alteraciones cardiacas significativas en las pacientes del grupo B.



4.2.4. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y el descenso de la fracción de eyección.

Analizamos mediante un estudio de correlación lineal los valores de los parámetros hemodinámicos iniciales obtenidos de la ventriculografía basal y el descenso global de la fracción de eyección durante el control de la cardiotoxicidad.

En la figura 18 se exponen los gráficos de dispersión para cada uno de los parámetros del estudio basal con respecto a la caída de la FE. De este estudio obtuvimos las siguientes conclusiones:

- a) Se estableció una correlación lineal significativa entre los valores iniciales de la fracción de eyección y el descenso posterior de la misma, de modo que valores iniciales más altos se relacionan con mayores descensos de la FE. Esta relación no tiene por qué implicar que estos descensos sean significativos (ver siguiente apartado), pero sí se establece una relación y muestra como el tratamiento quimioterápico afecta a la función de eyección, incluso a las pacientes con buena función cardiaca inicial.
- b) El factor más importante en esta relación entre la FE y su posterior descenso parece ser el volumen telesistólico, que también mantiene una relación significativa con el descenso de la FE, correspondiendo a los valores iniciales más bajos unos descensos globales mayores.
- c) El volumen telediastólico no alcanzó una correlación significativa. Sin embargo, merece destacarse que su correlación es inversa a la del volumen telesistólico, de forma que los valores más altos contribuirían a mayores descensos de la FE.
- d) De los parámetros de función diastólica, es el PFR el que mantiene una correlación con el descenso de la FE. Su comportamiento es similar a la de la FE basal, de modo que los valores iniciales más altos se correlacionan con mayores descensos globales de la FE. El tiempo al llenado máximo no mostró apenas correlación, mostrando una línea prácticamente plana.

RESULTADOS

CORRELACION DE PEARSON ENTRE LOS PARÁMETROS HEMODINÁMICOS BÁSALES Y LA CAIDA DE LA FE

PARÁMETRO	Pearson	p
EF	-0,335	<0,01
PFR	-0,193	<0,01
TPFR	0,034	0,591
VTD	-0,104	0,094
VTS	0,159	0,011

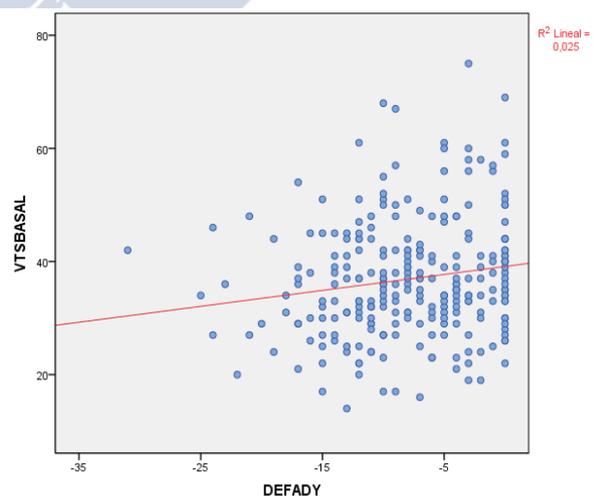
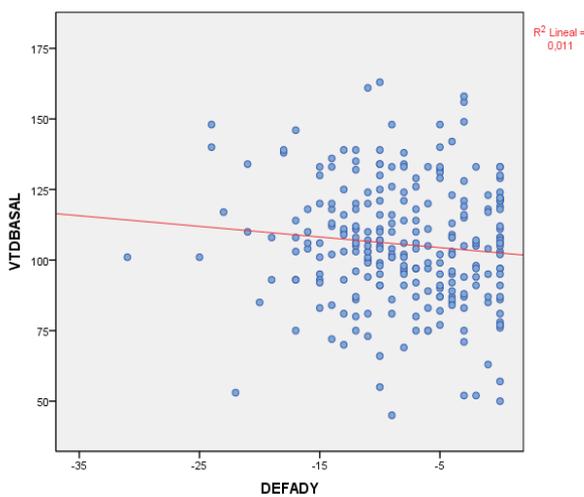
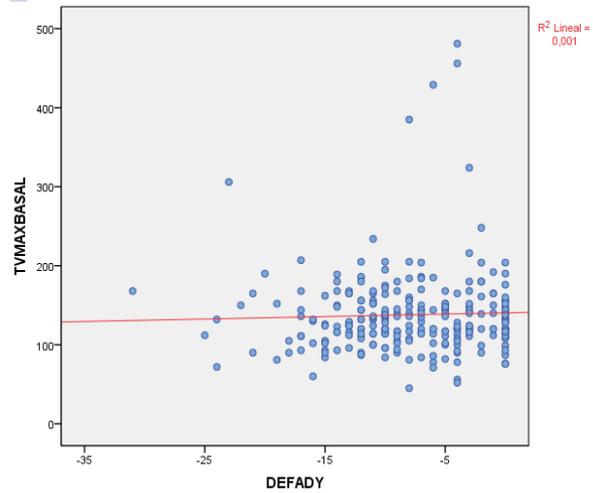
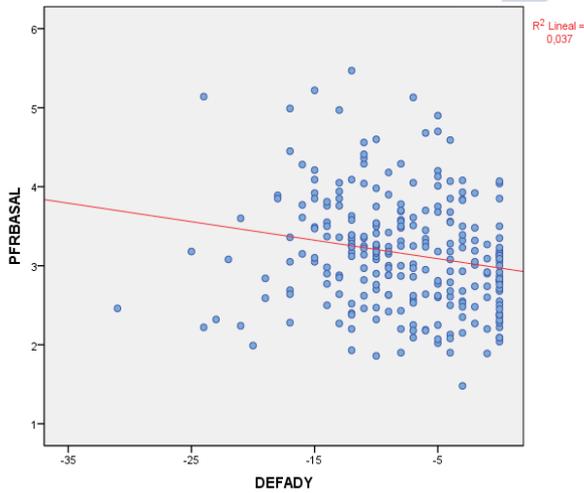
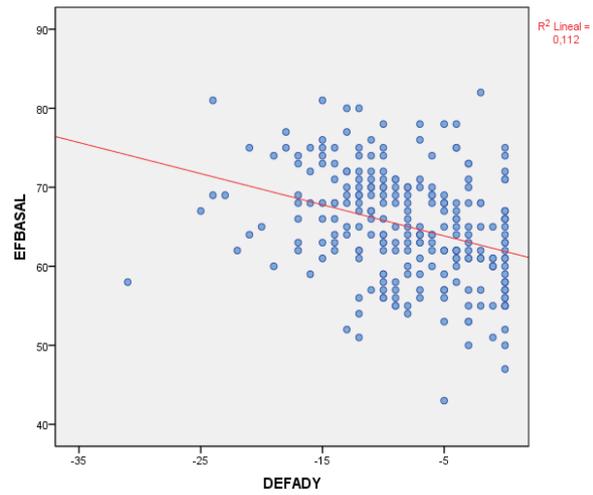


Figura 18. Estudio de correlación entre los parámetros hemodinámicos basales y la variación de la FE durante el tratamiento en las pacientes del grupo B.

4.2.5. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y las alteraciones patológicas de la fracción de eyección.

El hecho de que se establezca una correlación lineal o no entre los parámetros basales y la magnitud de la caída de la fracción de eyección no implica necesariamente que estos descensos sean considerados patológicos. En la tabla 24 se muestra la relación entre cada uno de los parámetros basales de la ventriculografía con la presencia de descensos de la FE considerados como patológicos.

Los resultados obtenidos muestran las siguientes consideraciones:

- El valor inicial de la fracción de eyección, la velocidad máxima de llenado ventricular y el volumen telesistólico son los parámetros que se correlacionan significativamente con la aparición de acontecimientos adversos, tanto descensos mayores del 10% respecto al valor inicial como descensos por debajo del 50%.
- Aunque los valores más altos de la fracción de eyección y la velocidad de llenado, y los más bajos del volumen telesistólico se relacionan con descensos superiores al 10% (y con caídas mayores en magnitud global como se describió en el apartado anterior), son los valores más bajos de FE y PFR, y los más altos de VTS los que se relacionaron con descensos por debajo del 50%.
- Los valores basales del tiempo al llenado máximo y el volumen telediastólico no presentaron relación significativa con los acontecimientos cardiológicos adversos.

	EF < 50%			DESCENSO EF >10		
	Si N 40	No N 218	p	Si N 84	No N 174	p
EF BASAL	58 [55-62]	66 [62-70]	<0,01	69 [64-73]	63 [59-68]	<0,01
PRF BASAL	2,85 [2,30-3,42]	3,18 [2,70-3,63]	<0,01	3,33[2,83-3,85]	3,05 [2,60-3,5]	<0,01
TPFR BASAL	136 [114-168]	124 [111-152]	0,264	128 [116-156]	128 [114-152]	0,731
VTD BASAL	110 [96,5-128]	104 [91-118]	0,071	106 [94-119]	104 [91-121]	0,244
VTS BASAL	45 [41-51]	34 [29-40]	<0,01	33 [27-41,5]	37 [31-42]	0,01

Tabla 24. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y las alteraciones significativas de la fracción de eyección en las pacientes del grupo B.

4.2.6. Influencia de la disfunción diastólica y la radioterapia sobre la fracción de eyección.

Las tablas 25 y 26 muestran el estudio del efecto de la radioterapia y del registro de la alteración de la función diastólica sobre los cambios de la FE, tanto en términos de descenso global respecto al control basal como a los descensos considerados patológicos.

En el estudio del efecto del empleo de la radioterapia adyuvante, se consideró tanto el empleo general de radioterapia como el empleo de radioterapia en cánceres de localización izquierda, pues la aplicación de radioterapia sobre la pared torácica izquierda es la que puede causar un efecto nocivo sobre el área cardíaca.

Las alteraciones de la función diastólica se realizaron en base a la aparición de disfunción en algún momento del estudio o a la aparición de disfunción antes de un registro alterado de la FE (en este caso, sólo se estudiaron los pacientes que sí presentaron un valor alterado de FE). De este análisis merecen destacarse los siguientes resultados:

- a) No se constató relación significativa entre la aplicación de la radioterapia con el descenso de la FE, considerando tanto la aplicación de radioterapia de forma global como aquellos casos en los que se aplicó radiación en la mama izquierda.
- b) Respecto a la disfunción diastólica, aunque el registro de disfunción diastólica medido de forma general durante todo el control no mostró relación con descensos patológicos de la FE, sí se observó de forma significativa que pacientes con alteraciones de la FE presentaron disfunción diastólica antes de la disfunción sistólica.
- c) Entre los pacientes con caídas significativas de la de eyección, merece destacarse el bajo porcentaje que pacientes que no presentaron disfunción diastólica antes de presentar una valoración de la fracción de eyección por debajo del 50%, un 0,92%, y un 5,17% que no la presentaron antes de registrar descensos mayores al 10% respecto al estudio basal.

	DESCENSO GLOBAL FE		p		
RT adyuvante	Si N 194	-8,0 [-12 a -4,0]	No N 59	-6,0 [-10,0 a -2,0]	0,060
RT sobre mama izquierda	Si N 105	-8,0 [-12,0 a -4,0]	No N 148	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,732
Disfunción diastolica	Si N 150	-8,0 [-12,0 a -3,0]	No N 108	-8,0 [-11,0 a -3,5]	0,914
Disfunción diastólica antes de la sistólica*	Si N 20	-12,0 [-21,5 a -8,5]	No N 20	-10,5 [-14,0 a -9,0]	0,302

* Sólo se incluyen los pacientes que tuvieron EF <50% (N 40)

Tabla 25. Relación de la radioterapia y de la disfunción diastólica con el descenso global de la fracción de eyección en las pacientes del grupo B.

	FE < 50%			DESCENSO FE >10		
	Si N 40	No N 218	P	Si N 84	No N 174	P
RT adyuvante	32 (80%)	162 (74,3%)	0,443	69 (82,1%)	125 (71,8%)	0,07
RT sobre mama izquierda	18 (45,0%)	87 (39,9%)	0,546	35 (41,7%)	70 (40,2%)	0,82
Disfunción diastolica	20 (50%)	130 (59,63%)	0,256	50 (59,52%)	100 (57,47%)	0,754
Disfunción diastólica antes de la sistólica	20 (50%)	2 (0,92%)	<0,01	13 (15,48%)	9 (5,17%)	<0,01

Tabla 26. Relación de la radioterapia y de la disfunción diastólica el registro de alteraciones significativas de la fracción de eyección en las pacientes del grupo B.



4.2.7. Relación de los parámetros hemodinámicos medidos por la ventriculografía y la aparición de acontecimientos cardiológicos adversos.

En la tabla 27 se expone la relación entre los parámetros obtenidos en el estudio basal y la aparición de eventos adversos. A destacar los siguientes puntos:

- Los valores iniciales de la fracción de eyección, velocidad máxima de llenado ventricular y volumen telesistólico se relacionaron con la presencia de acontecimientos cardiológicos considerados adversos
- Sin embargo, respecto al diagnóstico de insuficiencia cardiaca, sólo los valores bajos de la fracción de eyección y el volumen telesistólico se relacionaron con ésta, mientras que los parámetros de función diastólica no mantuvieron dicha relación.

	APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLOGICOS			DESARROLLO DE IC		
	No N 198	Si N 60	p	No N 254	Si N 4	p
FE Basal	66 [62-70]	61 [56-66]	<0,01	65 [61-70]	56 [48-59]	<0,01
PRF Basal	3,18 [2,71-3,61]	2,94 [2,34-3,48]	0,028	3,14 [2,63-3,56]	2,65 [2,33-3,87]	0,451
TPFR Basal	124 [111-150]	136 [108-168]	0,170	128 [111-152]	119 [91-152]	0,516
VTD Basal	104 [92-118]	108 [93-124]	0,170	105 [93-120]	96 [90-104]	0,316
VTS Basal	34 [30-40]	42 [34-51]	<0,01	35 [30-42]	43 [42-47]	0,041

Tabla 27. Relación de los valores hemodinámicos basales con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo B.

Durante el control evolutivo, sin embargo, la alteración de todos los parámetros de la ventriculografía, tanto en sus valores globales como en el porcentaje de pacientes que presentaron valores alterados para cada uno de ellos, se relacionaron con la aparición de eventos cardiológicos adversos en el seguimiento. Esto también se constató en las pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca, a excepción de dos parámetros relacionados con la FE (Descenso global de FE, descenso de FE mayor al 10%) y de la alteración de la PFR.

Los resultados obtenidos se muestran de forma detallada en la tabla 28.

		APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLÓGICOS			DESARROLLO DE IC		
		No N 198	Si N 60	p	No N 254	Si N 4	p
FE	Descenso FE	-6,0 [-10 a -3]	-12 [-17 a -9]	0,01	-8,0 [-12 a -3]	-13 [-25 a -6,5]	0,144
	FE<50	0 (0%)	40 (66,67%)	<0,01	36 (14,17%)	4 (100%)	<0,01
	Descenso FE<10	50 (25,25%)	36 (60,0%)	<0,01	82 (32,28%)	2 (50%)	0,453
	Descenso<50 Y <10	0 (0%)	22 (36,7%)	<0,01	20 (7,9%)	2 (50%)	<0,01
PFR	Descenso PFR	-0,56 [-1,04 a -0,25]	-0,98 [-1,56 a -0,54]	<0,01	-0,66 [-1,11 a -0,30]	-1,27 [-2,2 a -0,68]	0,151
	PFR<2,50	90 (45,5%)	55 (91,67%)	<0,01	141 (55,51%)	4 (100%)	0,075
TPFR	Variación TPFR	28,5 [0 a 57]	53 [16 a 95]	<0,01	32 [3 a 63]	134 [97-225]	<0,01
	TVMAX>180	55 (27,78%)	33 (55,0%)	<0,01	84 (33,07%)	4 (100%)	<0,01
VTD	Variación VTD	11,5 [1 a 23]	17,5 [4 a 29]	0,046	12 [1 a 25]	60 [34 a 96]	<0,01
	VTD>130	46 (23,3%)	24 (40,0%)	0,01	67 (26,38%)	3 (75%)	0,03
VTS	Variación VTS	9 [4 a 15]	19 [11 a 28]	<0,01	10 [4 a 17]	43 [24 a 88]	<0,01
	VTS>60	11 (5,56%)	27 (45,0%)	<0,01	35 (13,78%)	3 (75%)	<0,01

Tabla 28. Relación de los valores hemodinámicos durante el control con ventriculografía con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo B.

4.2.8. Relación de la detección de acontecimientos adversos y la duración del control por ventriculografía.

Como se muestra en la tabla 29, las pacientes a las que se les registró algún tipo de evento tuvieron controles de mayor duración por ventriculografía que aquellas que no los presentaron. En cambio, en las pacientes con desarrollo de insuficiencia cardíaca la diferencia en la duración de los controles no fue significativa.

	APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLÓGICOS			DESARROLLO DE IC		
	No N 198	Si N 60	p	No N 254	Si N 4	p
Duración Control VG	387 [314 a 481]	521 [429 a 912]	<0,01	412 [322 a 541]	767 [412 a 1226]	0,220

Tabla 29. Relación de duración del control mediante ventriculografía con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo B.

4.2.9. Otros datos aportados por la ventriculografía respecto a la aparición de acontecimientos adversos.

En relación a la aparición de disfunción diastólica antes de producirse la disfunción sistólica, se observó que este hecho ocurría en un 36,6% de las pacientes en las que se constató algún acontecimiento cardiológico adverso, y en un 50% de las pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca.

El estudio por ventriculografía permite también el control posterior tras un descenso significativo de la fracción de eyección, tanto para valorar el efecto de continuar con la terapia como para constatar una recuperación de la misma tras modificar o suspender el tratamiento. En la tabla 30, se describe el número de pacientes que, tras presentar un registro patológico en un control de ventriculografía, presentaron al final de los controles una recuperación de la fracción de eyección, y de este modo establecer si el efecto cardiotóxico es reversible o no.

Los resultados muestran que un elevado porcentaje de las pacientes con registro de un descenso significativo de la FE recuperaron su función a valores normales al finalizar el control, generalmente tras realizar cambios o suspender temporalmente la administración de la terapia cardiotóxica. La ventriculografía también constató la persistencia de alteración de la FE sin recuperación en las pacientes que terminaron siendo diagnosticadas de insuficiencia cardiaca.

	APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLÓGICOS			DESARROLLO DE IC		
	No N 198	Si N 60	p	No N 254	Si N 4	p
Disfunción Diastólica-DEF	0 (0%)	22 (36,67%)	<0,01	20 (7,87%)	2 (50%)	<0,01
Recuperación EF vista por VG N 40	n/p	32 de 40 (80%)		32 de 40 (80%)	0 (0%)	0,022

Tabla 30. Relación de duración del control mediante ventriculografía con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo B.

4.2.10. Relación entre el tipo de tratamiento adyuvante con el descenso de FE y la presencia de acontecimientos adversos posteriores.

La tabla 31 muestra la prevalencia de alteraciones en la fracción de eyección y de la aparición de eventos adversos según el tipo de terapia administrada, categorizándolas en terapia sólo con antraciclinas, sólo con trastuzumab o la combinación de ambas. La tabla 32 muestra el análisis comparativo entre los pacientes tratados con monoterapia (bien se trate de antraciclinas o trastuzumab), con la terapia de ambas combinada.

De este análisis merecen destacarse los siguientes puntos:

- a) La combinación de antraciclinas y trastuzumab presentó un mayor porcentaje de pacientes con descensos de la fracción de eyección superiores al 10%. También fue mayor el porcentaje de pacientes con descensos por debajo del 50%, pero sin significación estadística.
- b) Aunque por su escaso número no se consiguió alcanzar una significación clínica, cabe señalar como dato relevante que todas las pacientes que fueron diagnosticadas de insuficiencia cardíaca recibieron tratamiento con antraciclinas y trastuzumab simultáneamente.
- c) La mayoría de las pacientes consiguieron una recuperación de la fracción de eyección tras realizar un descenso patológico de la misma. A destacar que de las pacientes tratadas con trastuzumab sólo, las dos pacientes que presentaron alteraciones recuperaron valores normales de fracción de eyección.

4.2.11. Relación entre el tipo de tratamiento y el tiempo libre de acontecimientos cardíacos.

El objetivo de este análisis es valorar el tiempo libre de eventos cardiológicos que puede transcurrir antes de registrar un acontecimiento cardiológico adverso en las pacientes sometidas a tratamiento quimioterápico. Se realizó el estudio de la probabilidad de tener un evento cardiológico adverso en relación al tiempo de seguimiento posterior mediante curvas de Kaplan-Meier. La figura 19 muestra dicho análisis para el conjunto de las pacientes del grupo B, y posteriormente categorizando a estas pacientes en tres grupos según el tratamiento empleado (antraciclinas, trastuzumab o antraciclinas+trastuzumab). Como aspectos más destacables de este análisis podemos citar:

- a) La mayor parte de los acontecimientos adversos se registraron en las 100 primeras semanas desde el inicio del tratamiento, a partir de las cuales se observa una fase de “meseta” en la curva, que indica que un escaso número de mujeres registraron un signo clínico de cardiotoxicidad tras ese tiempo.
- b) El análisis de rango (log-rank) de las curvas no mostró diferencias significativas en relación al tipo de fármaco empleado y al tiempo libre de eventos.

RESULTADOS

	Total Pacientes 258	PAUTA CON ANTRACICLINAS 24	PAUTA CON TRASTUZUMAB 16	PAUTA ANTRACICLINAS + TRASTUZUMAB 218
Descenso EF<50%	40 (15,50%)	1 (4,17%)	2 (12,50%)	37 (16,97%)
Descenso EF<10	84 (32,56%)	1 (4,17%)	5 (31,25%)	78 (35,78%)
Tiempo hasta mín EF	248 [139-345]	167 [27-1295]	129 [87-204]	256 [157 - 343]
Disfunción Diastólica	150 (58,14%)	12 (50%)	13 (81,25%)	125 (57,34%)
Desarrollo IC	4 (1,55%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,83%)
Acontecimiento Cardiológico	60 (23,26%)	2 (8,33%)	4 (25,0%)	54 (24,77%)
	- Descenso FE sin otra repercusión: 19 - Interrupción: 25 -Suspensión: 8 - Consulta cardio: 5 - Arritmia: 3	- Descenso FE sin otra repercusión: 1 - Interrupción: 0 -Suspensión: 1 - Consulta cardio: 0 - Arritmia: 0	- Descenso FE sin otra repercusión: 1 - Interrupción: 1 -Suspensión: 1 - Consulta cardio: 0 - Arritmia: 1	- Descenso FE sin otra repercusión: 17 - Interrupción: 24 -Suspensión: 6 - Consulta cardio: 5 - Arritmia: 2
Recuperación al final tto	32 (de 40)	1 (de 1)	2 (de 2)	29 (de 37)

Tabla 31. Relación del tratamiento empleado con la variación de la fracción de eyección y con la aparición de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo B.

	Total Pacientes N 258	PAUTA SOLO CON ANTRACICLINAS o TRASTUZUMAB N 40	PAUTA COMBINADA ANTRACICLINAS/ TRASTUZUMAB N 218	p
Descenso EF<50%	40 (15,50%)	3 (7,5%)	37 (16,97%)	0,128
Descenso EF<10	84 (32,56%)	6 (15,00%)	78 (35,78%)	<0,01
Tiempo hasta mín EF	248 [139-345]	148 [59-481]	256 [157-343]	0,126
Disfunción Diastólica	150 (58,14%)	25 (62,5%)	125 (57,34%)	0,543
Desarrollo IC	4 (1,55%)	0 (0%)	4 (1,83%)	0,387
Acontecimiento Cardiológico	60 (23,26%)	6 (15,0%)	54 (24,77%)	0,178
Recuperación al final tto	32 (de 40)	3 (de 3)	29 (de 37)	0,367

Tabla 32. Relación empleo de la combinación de antraciclina y trastuzumab con respecto a pacientes tratadas con solo uno de estos fármacos con respecto a la variación de la fracción de eyección y con la aparición de acontecimientos adversos en el grupo B.

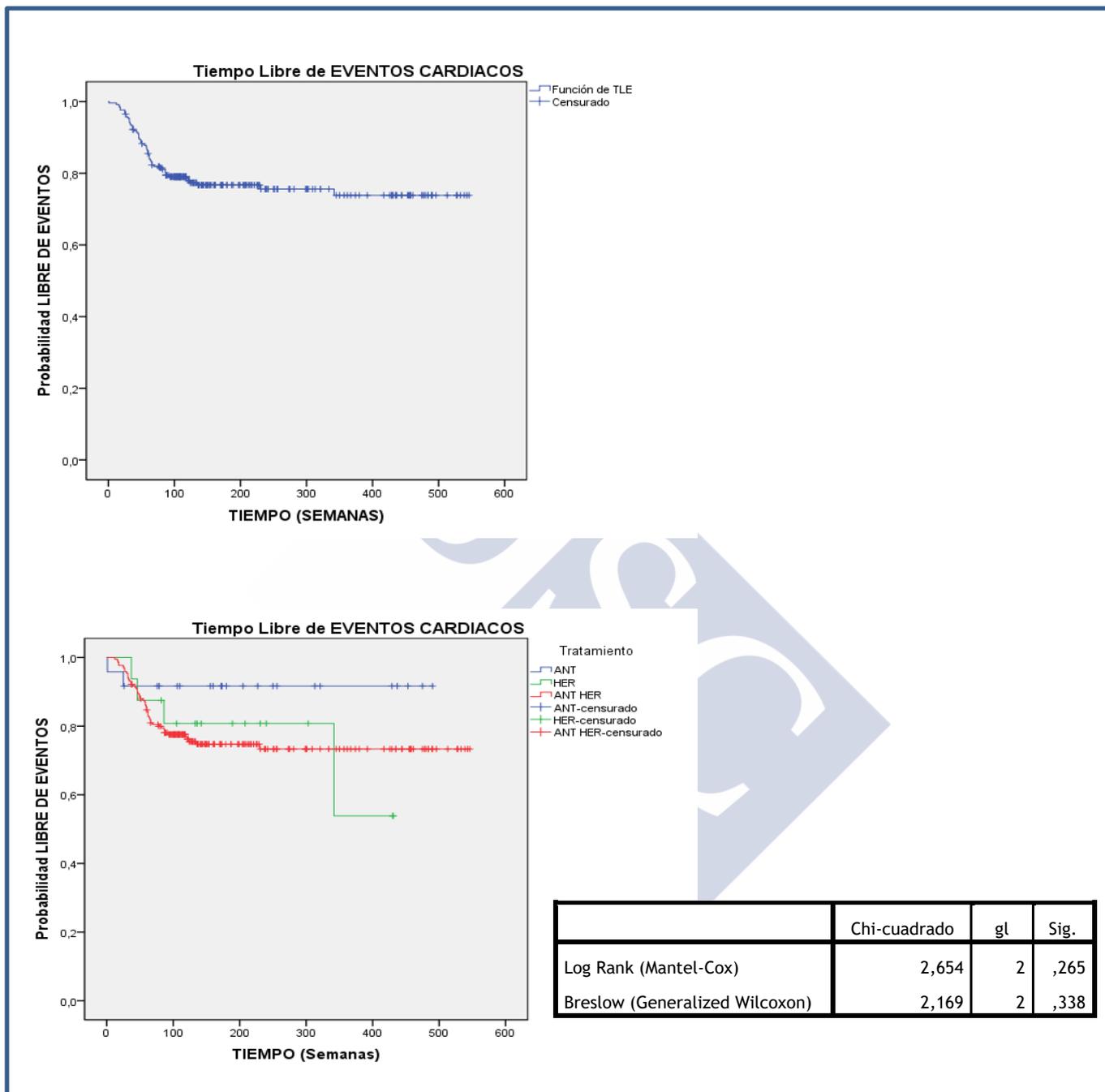


Figura 19. Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de acontecimientos adversos, de forma global y realizando estratificación por el tipo de tratamiento empleado, en las pacientes del grupo B.

4.3. Resultados del grupo C.

Se incluyeron pacientes diagnosticadas de cáncer de mama metastásico (estadio IV) en el momento del diagnóstico o bien que progresaron a este estadio durante el seguimiento posterior al control por ventriculografía. Las pacientes debían tener un control de un estudio basal y al menos un estudio adicional posterior.

4.3.1. Características generales del control por ventriculografía.

Las características generales del control y del seguimiento realizado a estas pacientes se exponen en la figura 20.

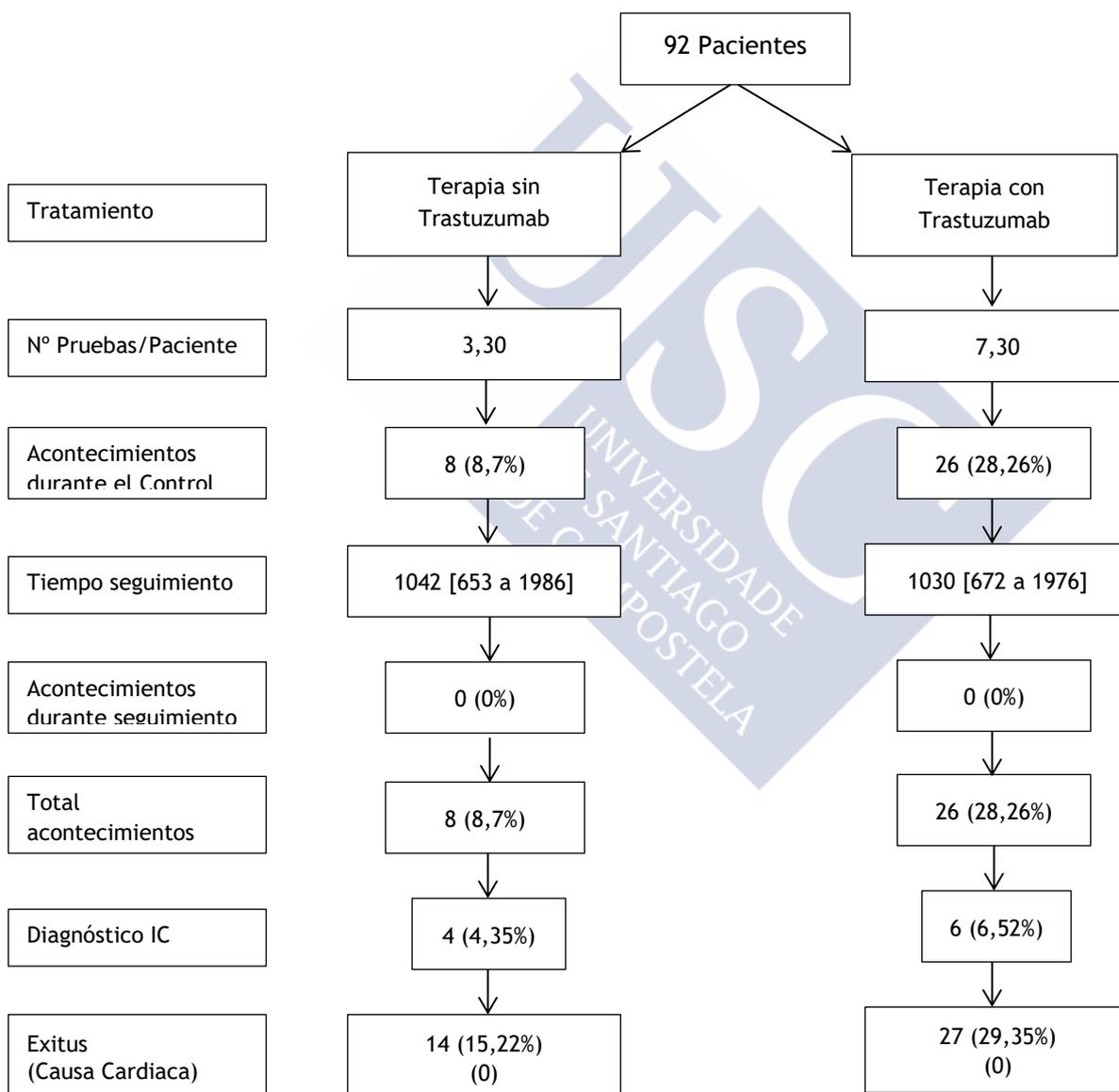


Figura 20. Características generales del control realizado a las pacientes del grupo C.

4.3.2. Análisis descriptivo de la población a estudio.

4.3.2.1. Historia clínica previa.

En la tabla 33 se exponen las características clínicas de las pacientes del grupo C.

N 92			
ANTECEDENTES PERSONALES	Edad	54,64±13,97 [29-90]	
	Hipertensión	23 (25,0%)	
	Diabetes	9 (9,78%)	- ADO: 7 - Insulina: 2
	Dislipemia	22 (23,91%)	
	IMC	26,60±4,51 [19-39]	- IMC ≥30: 28 (28,87%)
	Anemia	7 (7,61%)	
	Tabaquismo	13 (14,13%)	- Activas: 10 (10,86%) - Exfumadoras: 3 (3,26%)
	Consumo Alcohol	1 (1,09%)	
	Cardiopatía Previa	6 (6,52%)	- Arritmia: 3 - Valvulopatía: 3
HISTORIA GINECOLOGICA	Edad Menarquia	13,19±1,54 [10-17]	
	Gestantes	55 (59,78%)	
	Uso ACO	15 (16,30%)	
	THS	3 (3,26%)	
	Menopáusicas al diagnóstico	50 (54,35%)	
	Edad Menopausia	48,56±5,95 [23-57]	
HISTORIA ONCOLOGICA	Antecedentes Familiares	54 (56,52%)	- Ca. Mama: 18 (19,56%) - Otros cánceres: 34(36,95%)
	Cáncer Previo	19 (20,65%)	- Mama: 12 - Ovario; Cutáneo: 2 - Endometrio; colon; Hematológico: 1
	Cirugía previa	14 (15,22%)	
	Quimioterapia previa	12 (13,04%)	
	RT previa	7 (7,61%)	

Tabla 33. Características clínicas de las pacientes del grupo C.

4.3.2.2. Características de los tumores.

Las características de los tumores que presentaban las pacientes del grupo C se muestran en la tabla 34. Como hallazgos más reseñables se destacan:

- a) El carcinoma ductal infiltrante sigue siendo el tumor más predominante, con un 86,9% de casos, aunque dicho porcentaje es ligeramente menor que las pacientes del grupo B.
- b) Llama la atención el predominio de pacientes con afectación en la mama izquierda.
- c) Los subtipos moleculares HER2 positivos (Luminal B HER2 positivo y HER2 puro) son también los más frecuentes en este grupo, representando un 67,4% del total.

Tipo Histológico	- Ductal Infiltrante - Lobulillar Infiltrante - Inflamatorio - Intraductal - Medular - Mucinoso - Fillodes	80 (86,96%) 3 (3,26%) 3 (3,26%) 3 (3,26%) 1 (1,09%) 1 (1,09%) 1 (1,09%)
Localización del Tumor	- Mama Izquierda - Mama Derecha - Bilateral	59 (64,13%) 30 (32,61%) 3 (3,26%)
Diámetro	30,50±17,19 mm [1-90]	
Estadio al diagnóstico	- 0 - IA - IB - IIA - IIB - IIIA - IIIB - IIIC - IV	1 (1,09%) 7 (7,61%) 1 (1,09%) 10 (10,87%) 20 (21,74%) 13 (14,13%) 8 (8,70%) 7 (7,61%) 25 (27,17%)
Grado tumoral	- 1 - 2 - 3 - n/p	1 (1,09%) 38 (41,30%) 43 (52,44%) 10 (10,86%)
Clasificación Molecular	- Luminal A - Luminal B Her2 negativo - Luminal B Her2 positivo - HER2 puro - Triple Negativo - n/p	3 (3,26%) 22 (23,91%) 35 (38,04%) 27 (29,34%) 4 (4,12%) 1 (1,09%)

Tabla 34. Características de los tumores de las pacientes del grupo C.

4.3.2.3. Tratamiento recibido.

Las características del tratamiento administrado a las pacientes del grupo C se exponen en la tabla 35:

Tratamiento Locorregional	Cirugía	75 (81,52%)	- Conservadora: 30 (32,60%) - Mastectomía: 45 (48,91%)
	Radioterapia	57 (61,95%)	- Izquierda: 37 (40,21%) - Derecha: 20 (21,73%)
Tratamiento Sistémico	Quimioterapia Adyuvante	Antraciclinas: 35 (38,04%) Trastuzumab: 4 (6,52%) Antraciclinas+Trastuzumab: 20 (25,0%) Taxanos: 45 (48,91%) Hormonoterapia: 39 (42,39%)	- Pauta con antraciclinas: 55 ▪ FEC/CEF: 28 ▪ AC/FAC: 27 - Taxanos: 45 ▪ Docetaxel: 28 ▪ Paclitaxel: 17 - Trastuzumab: 24 - Tratamiento Hormonal: 39 ▪ Tamoxifeno: 26 ▪ Inhibidores Aromatasa: 13
	Quimioterapia paliativa	Antraciclinas: 16 (17,39%) Trastuzumab: 47 (51,08%) Antraciclinas+Trastuzumab: 19 (20,65%) Capecitabina/Vinorelbina: 23 (25,0%) Taxanos: 74 (80,43%) Hormonoterapia: 41 (44,56%)	- Pauta con antraciclinas: 35 ▪ FEC/CEF: 13 ▪ AC/FAC: 5 ▪ Myocet: 14 ▪ Caelyx: 6 - Capecitabina/vinorelbina: 23 - Taxanos: 74 ▪ Docetaxel: 42 ▪ Paclitaxel: 31 - Trastuzumab: 68 - Lapatimib: 27 - Bebacizumab: 3 - Pertuzumab: 2 - Tratamiento Hormonal: 41 ▪ Tamoxifeno: 10 ▪ Inhibidores Aromatasa: 31

Tabla 35. Descripción del tratamiento recibido por las pacientes del grupo C.

4.3.2.4. Evolución de las pacientes.

Los datos referidos al tiempo de seguimiento, registro de algún tipo de evento cardiológico adverso o diagnóstico de insuficiencia cardiaca en las pacientes metastásicas se muestra en la tabla 36.

De estos resultados merece destacarse:

- a) El diagnóstico de insuficiencia cardiaca fue mucho mayor al constatado en las pacientes del grupo B, registrándose en las pacientes metastásicas 10 casos, que constituyen un 10,87% del total.
- b) Se registraron acontecimientos cardiológicos en 34 pacientes (36,96%), un porcentaje también mayor al de las pacientes del grupo B. En 26 de estos casos se realizó un cambio del manejo terapéutico de la paciente (interrupción temporal o suspensión definitiva del fármaco).

Tiempo de seguimiento	1042 [663-1981] días	
Desarrollo IC	10 (10,87%)	
Evento Cardiológico	34 (36,96%)	<ul style="list-style-type: none"> - Descenso significativo de FE, pero completó la pauta de tratamiento 5 - Descenso de FE que requirió consulta a cardiología y tratamiento cardiológico 3 - Descenso de FE que requirió interrumpir tratamiento temporalmente 14 - Descenso de FE que supuso suspender el tratamiento 11 - Desarrollo arritmia 1
Exitus	41 (44,57%)	<ul style="list-style-type: none"> - Evolución Cáncer 40 - Otra Causa 1

Tabla 36. Descripción del seguimiento y registro de acontecimientos adversos en pacientes del grupo C.

4.3.2.5. Descripción de los parámetros hemodinámicos.

Los datos obtenidos del control por ventriculografía de las pacientes del grupo C se exponen en la tabla 37.

Destacamos las siguientes observaciones:

- La fracción de eyección fue en general más baja que la de las pacientes del grupo B, y, aunque el descenso global durante el tratamiento fue más o menos similar (ambos grupos mantienen el mismo rango intercuartílico respecto al descenso de la FE durante el tratamiento), el porcentaje de mujeres que obtuvieron valores de FE por debajo del 50% es mucho mayor en este grupo (un 25,7%).
- Un resultado similar se obtuvo respecto a los parámetros de función diastólica, con unos valores basales ligeramente peores, y con un gran porcentaje de pacientes que mostraron una alteración de la velocidad de llenado durante el estudio (un 68%).

FE	FE BASAL	62 [56-65]	
	Descenso medio de FE	-6 [-12 a -3]	Descensos sin bajar 50% 67 (72,82%) - Descenso 0-5% 36 (39,13%) - Descenso 5-10% 18 (19,56%) - Descenso 10-15% 8 (8,69%) - Descenso >15% 5 (5,43%) Descensos por debajo 50% 25 (27,17%) - Descenso 0-5% 7 (7,60%) - Descenso 5-10% 6 (6,52%) - Descenso 10-15% 7 (7,60%) - Descenso >15% 5 (5,43%)
	Tiempo hasta el mínimo de FE	242 [113-503]	
PRF	PFR Basal	2,74 [2,44-3,24]	
	Variación PRF	-0,45[-0,92 a -0,0]	PRF <2,5 66 (71,73%)
TVMAX	TVmax Basal	140 [119 a 169]	
	Variación TVmax	28 [0 a 59]	TVMAX >180 38 (41,30%)
VTD	VTD Basal	99 [83 a 116]	
	Variación VTD	10 [0 a 24]	VTD>130 22 (23,91%)
VTS	VTS Basal	37 [30 a 46]	
	Variación VTS	9 [1,5 a 15]	VTS>60 17 (18,47%)

Tabla 37. Análisis de los parámetros hemodinámicos obtenidos durante el control con ventriculografía en las pacientes del grupo C.

4.3.3. Relación de los factores riesgo con el descenso de la fracción de eyección.

Se analizó en el grupo de pacientes metastásicas la posible relación entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el descenso de la fracción de eyección. Se estudió primero la influencia de los factores de riesgo respecto al descenso global de la FE durante el control (tabla 38), y posteriormente la relación de estos factores con la presencia de descensos categorizados como patológicos (Tabla 39).

Merece destacarse que, si ya en el grupo de pacientes del grupo B era escasa la relación de los factores de riesgo cardiovascular con el descenso de la FE, en el grupo de pacientes metastásicas esta influencia es aún menor. No se estableció ninguna relación entre los factores de riesgo y el descenso de la FE, ni en relación al valor global de la caída de FE, ni con la presencia de descensos patológicos.

	DESCENSO GLOBAL FE		p		
Edad > 60 años	Si N 35	-6,0 [-10,0 a -2,0]	No N 57	-7,0 [-12 a -3,0]	0,852
Hipertensión	Si N 23	-9,0 [-13,0 a -3,0]	No N 69	-5,0 [-10,0 a -2,0]	0,180
Diabetes	Si N 9	-3,0 [-5,0 a 0]	No N 83	-7,0 [-12,0 a -3,0]	0,108
Obesidad	Si N 26	-6,5 [-10,0 a -3,0]	No N 66	-6,0 [-12,0 a -2,0]	0,628
Tabaquismo	Si N 10	-8,0 [-13,0 a 0]	No N 82	-6,0 [-11,0 a -3,0]	0,984
Alcoholismo	Si N 1	-3,0 [-3,0 a -3,0]	No N 91	-6,0 [-12,0 a -3,0]	0,472
Anemia	Si N 7	-10,0 [-15,0 a -1,0]	No N 85	-6,0 [-11,0 a -3,0]	0,264
Cardiopatía	Si N 6	-6,0 [-13,0 a -3,0]	No N 86	-6,0 [-12 a -2,0]	0,628
Menopausia	Si N 50	-6,0 [-10,0 a -3,0]	No N 42	-7,0 [-12,0 a -3,0]	0,731

Tabla 38. Relación entre los factores de riesgo y la variación global de FE en las pacientes del grupo C.

	EF < 50%			DESCENSO FE >10		
	Si N 25	No N 67	p	Si N 25	No N 67	p
Edad >60	10 (40,0%)	25 (37,31%)	0,813	7 (28,0%)	28 (41,7%)	0,225
Hipertensión	7 (28,0%)	16 (23,88%)	0,684	8 (32,0%)	15 (22,39%)	0,343
Diabetes	3 (12,0%)	6 (8,96%)	0,661	1 (4,0%)	8 (11,94%)	0,254
Obesidad	10 (40,0%)	16 (23,88%)	0,126	6 (24,0%)	20 (29,85%)	0,575
Tabaquismo	1 (4,0%)	9 (13,43%)	0,196	4 (16,0%)	6 (8,96%)	0,334
Alcoholismo	0 (0%)	1 (1,49%)	0,539	0 (0%)	1 (1,49%)	0,545
Anemia	4 (16,0%)	3 (4,48%)	0,063	3 (12,0%)	4 (5,97%)	0,331
Cardiopatía	3 (12,0%)	3 (4,48%)	0,196	2 (8,0%)	4 (5,97%)	0,725
Menopausia	11 (44,0%)	39 (58,21%)	0,748	11 (44,0%)	39 (58,21%)	0,065

Tabla 39. Relación entre los factores de riesgo y con el registro de alteraciones cardíacas significativas en las pacientes del grupo B.

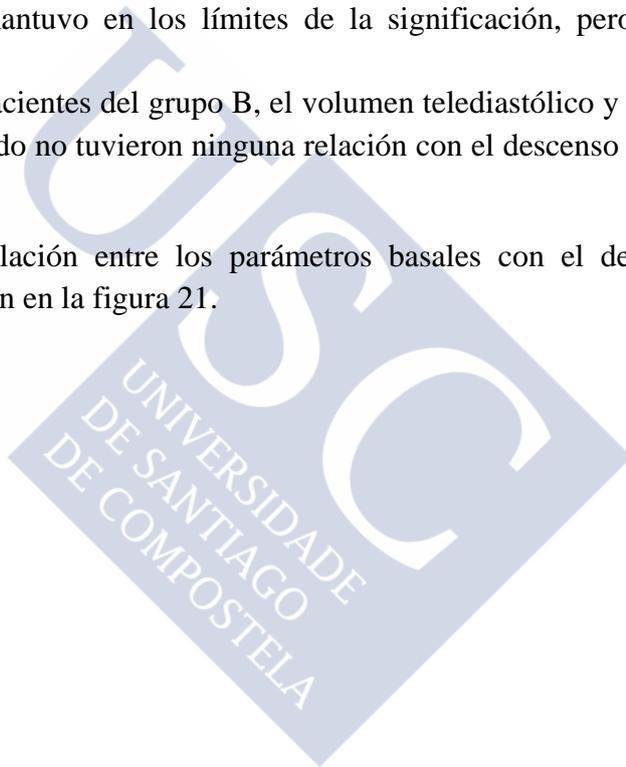


4.3.4. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y el descenso de la fracción de eyección.

Se estableció un análisis de correlación lineal entre los diferentes valores hemodinámicos basales y el descenso de la fracción de eyección, tomado en su valor global. Los resultados obtenidos en las pacientes metastásicas se mostraron similares a las pacientes del grupo B, destacando los siguientes puntos:

- a) Los valores iniciales más altos de la fracción de eyección y de la velocidad máxima de llenado se correlacionaron con descensos globales más altos de la FE a lo largo del tratamiento.
- b) La única diferencia en los resultados respecto a las pacientes del grupo B fue la correlación con el volumen telesistólico, que en el grupo de pacientes metastásicas se mantuvo en los límites de la significación, pero sin llegar a alcanzarla.
- c) Al igual que las pacientes del grupo B, el volumen telediastólico y el tiempo a la velocidad de llenado no tuvieron ninguna relación con el descenso de la fracción de eyección.

Los gráficos de correlación entre los parámetros basales con el descenso de la fracción de eyección se muestran en la figura 21.



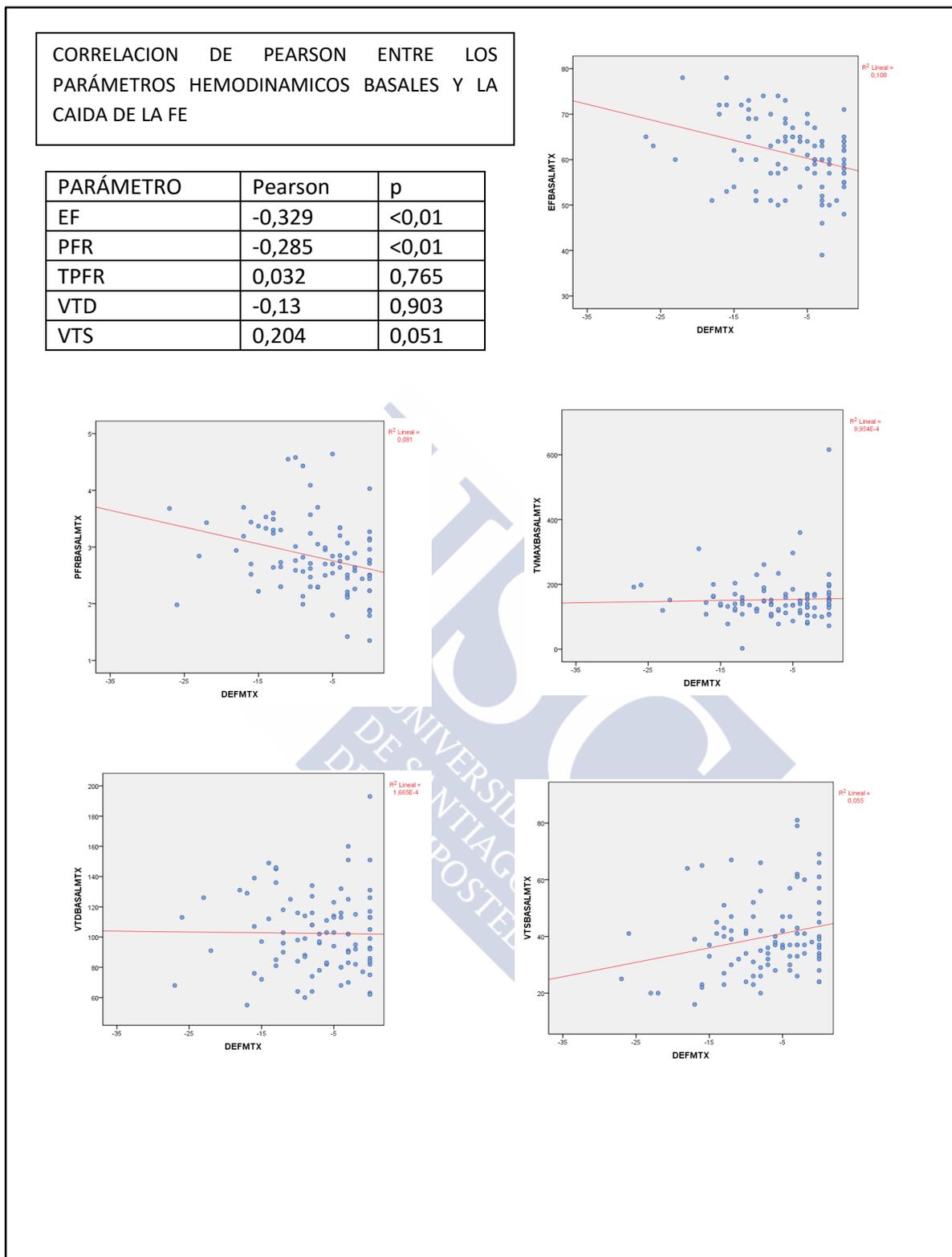


Figura 21. Estudio de correlación entre los parámetros hemodinámicos basales y la variación de la FE durante el tratamiento en las pacientes del grupo C.

4.3.5. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y las alteraciones patológicas de la fracción de eyección.

Al igual que las pacientes del grupo B, además de la relación de los parámetros basales con el descenso global de la fracción de eyección, se estudió la relación entre estos parámetros y la aparición de descensos significativos de la fracción de eyección, mostrándose dicho estudio en la tabla 40.

Destacamos lo siguiente:

- a) Los resultados fueron similares a los observados en el grupo B, sobre todo en la relación de los parámetros iniciales con el descenso por debajo del 50% de la FE. Así, los pacientes con caídas de FE por debajo del 50% presentaron valores basales más bajos de FE, PFR y volumen telesistólico.
- b) El descenso mayor del 10% respecto al basal, se relacionó de forma significativa con la FE y con el PFR basales, correspondiendo el mayor porcentaje de descensos a los pacientes con valores iniciales más altos. A diferencia de las pacientes del grupo B, el volumen telesistólico no presentó una relación significativa en las pacientes metastásicas.

	EF < 50%			DESCENSO EF >10		
	Si N 25	No N 67	p	Si N 25	No N 67	p
EF BASAL	52 [51-57]	64 [59-69]	<0,01	65 [60-72]	630 [55-64]	0,014
PRF BASAL	2,5 [2,22-2,76]	2,8 [2,50-3,30]	<0,01	3,24 [2,65-3,44]	2,70 [2,30-3,01]	<0,01
TPFR BASAL	140 [120-170]	140 [119-168]	0,930	140 [125-164]	140 [112-170]	0,654
VTD BASAL	103 [90-125]	97 [82-114]	0,241	107 [90-129]	98 [83-114]	0,207
VTS BASAL	45 [39-62]	36 [29-41]	<0,01	39 [25-43]	37 [32-47]	0,358

Tabla 40. Relación entre los parámetros hemodinámicos basales y las alteraciones significativas de la fracción de eyección en las pacientes del grupo C.

4.3.6. Influencia de la disfunción diastólica y la radioterapia sobre la fracción de eyección.

Se estudió la relación entre la aplicación de radioterapia y la presencia de disfunción diastólica en las pacientes metastásicas. Los resultados, tanto para la magnitud del descenso de la FE, como para la aparición de descensos considerados patológicos se muestran en las tablas 41 y 42. De este estudio merece destacarse:

- a) Al igual que en las pacientes con cáncer inicial, en el grupo de pacientes metastásicas no se evidenció una relación entre la radioterapia y la fracción de eyección.
- b) Se constató una relación entre la presencia de disfunción diastólica y el descenso de la FE por debajo del 50%, incluso de forma más significativa que en las pacientes del grupo B. En las pacientes metastásicas, todas las pacientes que registraron una FE menor del 50% mostraron antes alguna alteración de la función diastólica. En cambio la relación con un descenso mayor del 10% con respecto al basal fue menos significativa que en el grupo B.

	DESCENSO GLOBAL FE				p
RT adyuvante	Si N 57	-5,0 [-12,0 a -3,0]	No N 35	-8,0 [-12,0 a -2,0]	0,602
RT sobre mama izquierda	Si N 37	-5,0 [-9 a -2,0]	No N 55	-8,0 [-12,0 a -3,0]	0,212
Disfunción diastólica	Si N 59	-6,0 [-10,0 a -2,0]	No N 33	-6,0 [-12,0 a -3,0]	0,771
Disfunción diastólica antes de la sistólica*	Si N 12	-10,0 [-16,5 a -5,5]	No N 13	-10,0 [-14,0 a -3,0]	0,681

* Sólo se incluyen los pacientes que tuvieron EF <50% (N 25)

Tabla 41. Relación de la radioterapia y de la disfunción diastólica con el descenso global de la fracción de eyección en las pacientes del grupo C.

	FE < 50%			DESCENSO FE >10		
	Si N 25	No N 67	p	Si N 25	No N 67	p
RT adyuvante	18 (72,0%)	39 (58,21%)	0,225	16 (64,0%)	41 (61,2%)	0,805
RT sobre mama izquierda	12 (48,0%)	25 (37,3%)	0,352	8 (32,0%)	29 (43,2%)	0,326
Disfunción diastólica	12 (48,0%)	47 (70,15%)	0,048	14 (56,0%)	45 (67,16%)	0,302
Disfunción diastólica antes de sistólica	12 (48%)	0 (0,0%)	<0,01	6 (24,0%)	6 (8,96%)	0,056

Tabla 42. Relación de la radioterapia y de la disfunción diastólica el registro de alteraciones significativas de la fracción de eyección en las pacientes del grupo C.

4.3.7. Relación de los parámetros hemodinámicos medidos por la ventriculografía y la aparición de acontecimientos cardiológicos adversos.

La tabla 43 muestra las diferencias en los parámetros hemodinámicos basales respecto al registro en el seguimiento de acontecimientos cardiológicos adversos y el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Merece destacarse:

- Respecto a la aparición de algún tipo de acontecimiento cardiaco, las pacientes del grupo C que los presentaron mostraban diferencias significativas en los valores iniciales de FE, PFR y VTS, de forma similar a las pacientes del grupo B.
- En relación con el desarrollo de IC, la relación observada es menor que en el grupo B, y sólo la FE basal mostró una relación significativa, siendo la diferencia solo un 2% menos (63% a 61%), entre las pacientes no presentaron IC y las que sí lo presentaron. En las pacientes del grupo B esta diferencia era de un 9% (65% a 56%). Los parámetros de función diastólica y los volúmenes ventriculares no mostraron relación significativa.

	APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLOGICOS			DESARROLLO DE IC		
	No N 58	Si N 34	p	No N 82	Si N 10	p
FE Basal	64 [60-69]	54 [51-61]	<0,01	63 [57-67]	61 [50-54]	<0,01
PRF Basal	2,81 [2,54-3,30]	2,54 [2,22-2,94]	0,012	2,76 [2,47-3,27]	2,47 [2,15-2,84]	0,118
TPFR Basal	136 [112-164]	150 [125-180]	0,170	140 [117-168]	145 [124-170]	0,637
VTD Basal	98 [82-113]	101 [85-126]	0,181	100,5 [83-116]	97 [84-126]	0,792
VTS Basal	36 [30-40]	44 [37-62]	<0,01	37 [30-43]	49 [33-65]	0,087

Tabla 43. Relación de los valores hemodinámicos basales con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo C.

En relación a la variación de los diferentes parámetros hemodinámicos durante el control de las pacientes y la aparición de acontecimientos adversos, sólo la alteración de la fracción de eyección y el volumen telesistólico presentaron una relación significativa. A diferencia de las pacientes del grupo B, los cambios en los valores de función diastólica no se relacionaron ni con el registro de acontecimientos adversos ni con el desarrollo de IC. Los resultados de este análisis se muestran de forma detallada en la tabla 44.

		APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLÓGICOS			DESARROLLO DE IC		
		No N 58	Si N 34	p	No N 82	Si N 10	p
FE	Descenso FE	-5,0 [-9 a -2]	-9 [-14 a -3]	0,01	-5,5 [-10 a -3]	-12 [-16 a -9]	<0,01
	FE<50	0 (0%)	25 (73,53%)	<0,01	15 (18,29%)	10 (100%)	<0,01
	Descenso FE<10	10 (17,24%)	15 (44,12%)	<0,01	19 (23,17%)	6 (60%)	0,013
	Descenso<50 Y <10	0 (0%)	12 (35,3%)	<0,01	6 (7,32%)	6 (60%)	<0,01
PFR	Descenso PFR	-0,49 [-1,06 a 0]	-0,45 [-0,72 a 0]	0,425	-0,44 [-0,9 a 0]	-0,59 [-0,78 a -0,46]	0,283
	PFR<2,50	40 (68,97%)	26 (76,47%)	0,440	57 (69,51%)	9 (90%)	0,174
TPFR	Variación TPFR	27 [0 a 52]	32 [0 a 82]	0,369	27 [0 a 54]	40 [20 a 82]	0,373
	TPFR>180	20 (34,48%)	18 (52,94%)	0,082	32 (39,02%)	6 (60%)	0,203
VTD	Variación VTD	6,5 [0 a 23]	13,5 [0 a 30]	0,507	8,5 [0 a 25]	15 [6 a 22]	0,554
	VTD>130	11 (18,97%)	11 (32,35%)	0,146	19 (23,17%)	3 (30%)	0,632
VTS	Variación VTS	8 [1 a 13]	11 [4 a 20]	0,069	8,5 [1 a 15]	15 [9 a 30]	0,039
	VTS>60	2 (3,45%)	15 (44,12%)	<0,01	10 (12,2%)	7 (70%)	<0,01

Tabla 44. Relación de los valores hemodinámicos durante el control con ventriculografía con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo C.

4.3.8. Relación de la detección de acontecimientos adversos y la duración del control por ventriculografía.

En las pacientes del grupo C no se establecieron diferencias significativas en la duración de los controles en aquellas pacientes que presentaron eventos cardiológicos que en las que no lo presentaron. Estos resultados se muestran en la tabla 45.

	APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLÓGICOS			DESARROLLO DE IC		
	No N 58	Si N 34	p	No N 82	Si N 10	p
Duración Control VG	503 [299 a 962]	387 [201 a 896]	0,737	444,5 [264 a 852]	827 [209 a 1024]	0,275

Tabla 45. Relación de duración del control mediante ventriculografía con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo C.

4.3.9. Otros datos aportados por la ventriculografía respecto a la aparición de acontecimientos adversos.

También se estudió a en las pacientes del grupo C el registro de la presencia de disfunción diastólica anterior a la disfunción diastólica, obteniéndose unos resultados similares a las pacientes del grupo B. Así, la disfunción diastólica previa se constató en el 35,29% de las pacientes con eventos adversos, y en el 40% de mujeres que desarrollaron insuficiencia cardiaca.

De las 25 pacientes del grupo C que presentaron un descenso de la fracción de eyección por debajo del 50%, se pudo constatar la recuperación de la misma por ventriculografía en 13 casos, un 52%. A señalar que entre las pacientes que desarrollaron IC hubo un caso de una paciente que registró una fracción de eyección normal en el último control que se le realizó por ventriculografía, siendo posteriormente diagnosticada de IC durante el seguimiento posterior. Estos datos se exponen en la tabla 46.

	APARICION DE ACONTECIMIENTOS CARDIOLÓGICOS			DESARROLLO DE IC		
	No N 58	Si N 34	p	No N 82	Si N 10	p
Disfunción Diastólica-DEF	0 (0%)	12 (35,29%)	<0,01	8 (9,76%)	4 (40,0%)	<0,01
Recuperación EF vista por VG N 25	n/p	13 de 25 (52%)		12 de 25 (80%)	1 (10%)	<0,01

Tabla 46. Relación de duración del control mediante ventriculografía con el desarrollo posterior de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo C.

4.3.10. Influencia del tratamiento con el descenso de la fracción de eyección y la presencia de acontecimientos adversos posteriores.

Debido a la gran variedad de terapias diferentes que recibieron las pacientes del grupo C, se optó por un criterio que permitiera establecer comparaciones entre dos grupos con suficiente número de pacientes para poder extraer conclusiones. Dada además la importancia que tiene en la actualidad el tratamiento con anti-HER2, se categorizó a las pacientes según recibieron una terapia que incluía el trastuzumab o que no la incluía. Se procedió entonces a analizar la relación entre la prevalencia de acontecimientos cardiológicos adversos según el tratamiento recibido. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 47. De este análisis merece destacarse:

- a) Al igual que en las pacientes del grupo B, no se establecieron diferencias significativas entre el empleo o no de trastuzumab con la aparición de eventos adversos. A destacar no obstante el hecho de que, aún sin mantener relación significativa, en el caso del desarrollo de IC, el porcentaje de pacientes fue ligeramente mayor en los tratamientos sin trastuzumab que en los que sí lo recibían, al contrario de lo que se observó en las pacientes del grupo B, en las cuales los cuatro casos registrados de IC pertenecían al grupo que recibieron combinación de antraciclinas y trastuzumab.
- b) Entre las pacientes que presentaron descensos de la FE por debajo del 50%, se constató una recuperación posterior de la misma en 13 casos, todos ellos pertenecientes al grupo tratado con trastuzumab.

4.3.11. Relación entre el tipo de tratamiento y el tiempo libre de acontecimientos cardíacos.

La figura 22 muestra el análisis mediante curvas de Kaplan-Meier para la valoración del tiempo libre de eventos cardíacos tras el comienzo del tratamiento, tanto de forma global para las pacientes del grupo C, como categorizándolo según el tipo de tratamiento recibido, si éste incluyó o no trastuzumab. A destacar:

- a) En las pacientes del grupo C, el periodo libre de enfermedad es más variable que en las pacientes del grupo B. Si bien en las 100 primeras semanas se visualizan unos resultados similares, con una probabilidad de estar libre de algún acontecimiento próxima al 80%, posteriormente no se visualiza una fase de meseta, bajando la probabilidad de permanecer asintomático casi al 60% en la semana 200.
- b) Al igual que en el grupo B, no se estableció diferencias significativas en el análisis de rango entre las distintas pautas de tratamiento empleadas.

RESULTADOS

	Total Pacientes N 92	LINEAS QT SIN TRASTUZUMAB N 26	LINEAS COMBINADAS QT+TRASTUZUMAB N 66	P
Descenso EF<50%	25 (27,17%)	5 (19,23%)	20 (30,3%)	0,282
Descenso EF<10	25 (27,17%)	6 (23,08%)	19 (28,79%)	0,579
Tiempo hasta mín EF	247 [147-343]	150 [55-1059]	248 [155-341]	0,601
Disfunción Diastólica	38 (39,18%)	13 (44,83%)	25 (36,76%)	0,456
Desarrollo IC	11 (11,34%)	4 (13,79%)	7 (10,29%)	0,618
Acontecimiento Cardiológico	35 (36,08%)	8 (27,59%)	27 (39,71%)	0,255
	<ul style="list-style-type: none"> - Descenso FE sin otra repercusión: 5 - Consulta cardio: 3 - Interrupción: 15 - Suspensión: 11 - Arritmia: 1 	<ul style="list-style-type: none"> - Descenso FE sin otra repercusión: 1 - Consulta cardio: 1 - Interrupción: 1 - Suspensión: 5 	<ul style="list-style-type: none"> - Descenso FE sin otra repercusión: 4 - Consulta cardio: 2 - Interrupción: 14 - Suspensión: 6 - Arritmia: 1 	
Recuperación al final tto	13 (de 25)	0 (de 5)	13 (de 20)	<0,01

Tabla 47. Análisis del uso del trastuzumab en combinación con otras terapias frente a terapias sin trastuzumab en la variación de la fracción de eyección y con la aparición de acontecimientos adversos en las pacientes del grupo C.

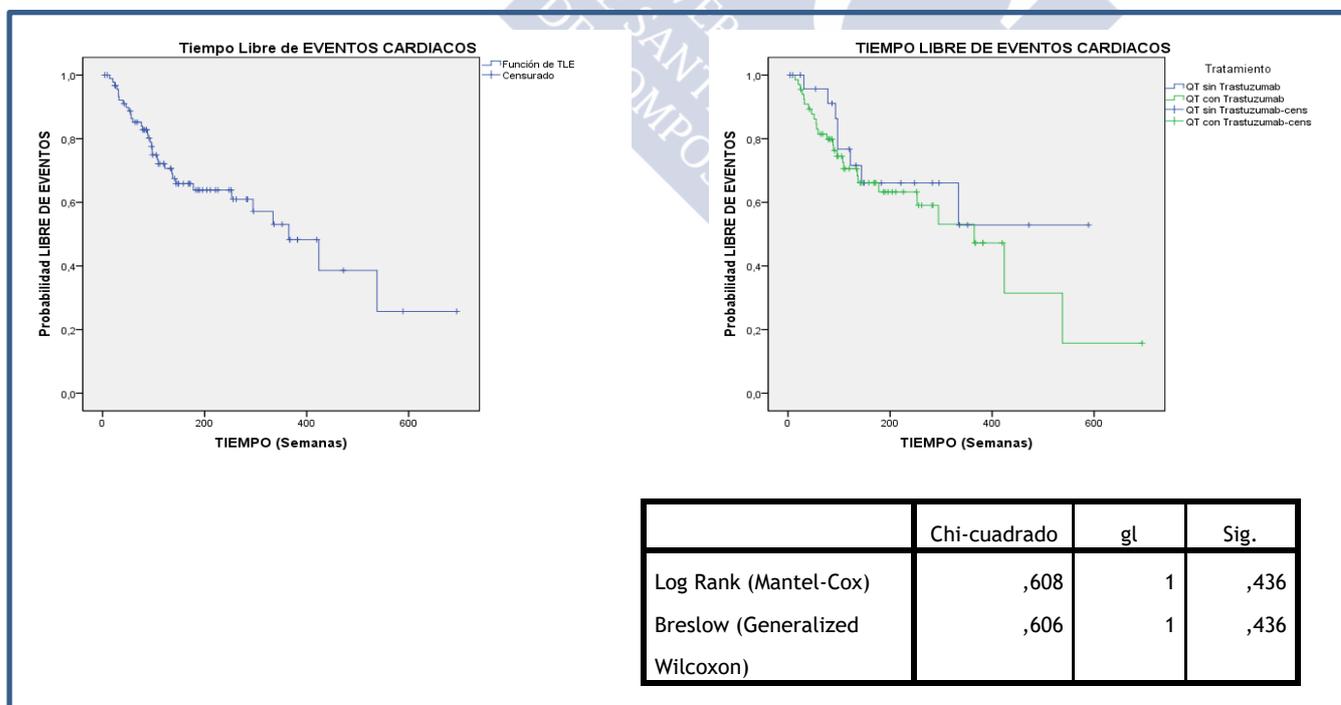


Figura 22. Curvas de Kaplan-Meier para el tiempo libre de acontecimientos adversos, de forma global y realizando estratificación por el tipo de tratamiento empleado, en las pacientes del grupo C.



DISCUSIÓN



5. DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer de mama es un campo tremendamente amplio y variable, que depende de una gran cantidad de factores, como las características clínicas de la paciente, el tipo histológico y estadio del tumor, el desarrollo de técnicas diagnósticas, etc. Es, además, un entorno dinámico, en el que constantemente se introducen nuevos avances o técnicas de tratamiento, e incluso, dentro del periodo de duración de este estudio, pudimos encontrar diferencias entre las pacientes tratadas al inicio respecto a las últimas que se incluyeron en el mismo.

Los regímenes de tratamiento con antraciclinas más eficaces descritos en el momento actual son el TAC, que incluye docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida; el FEC100, que combina 5-fluoracilo, epirubicina 100mg y ciclofosfamida y el CEF, que emplea ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluoracilo (253). Salvo escasas excepciones, la práctica totalidad de las pacientes de nuestro estudio están adscritas a una de estas combinaciones terapéuticas.

Estas pautas se han ido desarrollando a lo largo de los años, en los que se ha comprobado la relación riesgo/beneficio de las antraciclinas en relación a su dosis y modo de empleo para conseguir la mejor respuesta antitumoral manteniendo una toxicidad aceptable. El uso de otros fármacos antitumorales como los taxanos también ha permitido emplear dosis menores de antraciclinas.

La utilización de una u otra opción terapéutica ha ido cambiando en nuestro Centro desde que comenzó el estudio hasta su finalización. Así, en las pacientes que realizaron tratamientos en los años 2005 a 2007 era predominante el esquema AC (doxorubicina + Ciclofosfamida) o TAC (doxorubicina + ciclofosfamida + taxano), mientras que a partir de 2007 comienzan a usarse de forma mayoritaria pautas que incluyen epirubicina, especialmente la FEC (Epirubicina + Ciclofosfamida + 5-fluoracilo) y, a partir del año 2012, se ha incrementado notablemente el empleo de las terapias neoadyuvantes previas a la cirugía.

Junto a esta variabilidad en el tratamiento, existe también una gran disparidad en el modo de llevar a cabo la monitorización de la cardiotoxicidad secundaria al mismo. La no existencia de un protocolo oficial establecido acerca de los controles realizar en cada caso, unida a la necesidad, por parte de un centro de asistencia médica, de mantener una relación costo-efectiva en el número de pruebas a efectuar, ha determinado una gran variabilidad en el número de pruebas y la duración de los controles aplicados. Los principales factores que influyen en esta diferencia son la duración del tratamiento, la condición del mismo; adyuvante o paliativo, y la manifestación de sintomatología clínica por parte de la paciente.

La administración de trastuzumab ha sido un criterio muy importante a la hora de remitir a las pacientes para control de la cardiotoxicidad, así, nos encontramos que en nuestra población existe un porcentaje mucho mayor de pacientes con carcinomas de subtipo molecular HER2+, respecto a los subtipos que no presentan. En nuestro estudio los subtipos HER2+ constituyen el 71,3% del total de pacientes (45,5% luminal B Her2+ y 25,8% HER2 puro), mientras que los subtipos que no expresan este receptor fueron el 28,6% (luminal A

4,8%, luminal B Her2 negativo 16,9%, triple negativo 6,04%). Estos porcentajes difieren mucho de la prevalencia de los diferentes subtipos tumorales en la población general. En un estudio donde se clasificaron 2771 mujeres españolas afectas con cáncer de mama, se estableció una prevalencia del subtipo luminal B Her2 positivo del 12,5%, triple negativo del 11,8% y HER2 puro del 7%, los subtipos que no expresan receptores Her2, el luminal A y el luminal B her2 negativo, fueron los más prevalentes, con un 68,7% (254). Esta mayor prevalencia de los subtipos moleculares que no expresan receptores HER2 sobre los que sí los expresan también ha sido constatada en otros estudios epidemiológicos realizados en otras poblaciones (255,256).

Debido a esta mayor prevalencia de cánceres HER2 positivos en nuestro estudio, existe también un mayor número de tratamientos con trastuzumab realizados a las pacientes. Asimismo, las pacientes tratadas con trastuzumab, debido a duración más prologada del tratamiento, usualmente un año, realizaron más pruebas y el control de la fracción de eyección por ventriculografía se mantuvo durante más tiempo que las que recibieron únicamente antraciclinas o taxanos. Por otro lado, si la paciente refirió algún tipo de síntoma o tuvo algún resultado patológico en la ventriculografía, el número de pruebas se incrementó notablemente respecto a otra que no presentase clínica de cardiotoxicidad. Por último, las pacientes con cánceres avanzados en tratamiento paliativo son las que muestran mayor variabilidad en los controles, debido al empleo de varias líneas terapéuticas o la duración indefinida de algunas de ellas.

A la hora de clasificar la población a estudiar, se pretendió establecer unos criterios de selección y de clasificación que permitieran de la manera más eficaz posible responder a los objetivos que nos habíamos planteado en este estudio.

Dado que uno de estos objetivos era establecer la posible relación entre los parámetros hemodinámicos basales registrados por ventriculografía, se incluyeron en el primer grupo (grupo A) pacientes que sólo habían realizado una única ventriculografía basal. Fueron pacientes, en su mayoría, subsidiarias de antraciclinas o taxanos, pero no de trastuzumab. La inclusión de estas pacientes permitía, además, minimizar el sesgo de selección que se produce en los grupos siguientes, que tienen como criterios la realización de múltiples pruebas consecutivas y en los que, por los motivos anteriormente explicados, existe una mayor proporción de pacientes tratados con trastuzumab debido a la mayor duración de su tratamiento. El gran interés mostrado en los últimos años por la presencia del efecto cardiotoxico del trastuzumab también ha sido un factor determinante para que se realizaran más controles a las pacientes subsidiarias de tratamiento con fármacos anti-HER2, mientras que la cardiotoxicidad por antraciclinas, a día de hoy, está bien estudiada y sus dosis limitadas siempre a niveles poco cardiotoxicos.

La división de los pacientes que tenían seguimiento a lo largo del tiempo se estableció por la situación de las mismas en el momento del diagnóstico, ya se tratase de carcinoma de mama inicial o metastásico. Consideramos necesaria esta diferenciación, no sólo por las diferencias en las líneas de tratamiento empleadas para unas y otras pacientes, sino al hecho de que las pacientes metastásicas en su mayoría ya habían recibido tratamiento adyuvante previo, por lo que no podíamos considerarlas comparables a las que lo reciben de inicio. Los trabajos que estudian la cardiotoxicidad en pacientes tratadas por cáncer de mama suelen referirse a poblaciones de mujeres con cáncer inicial o bien a cáncer en estadios

avanzados. En este estudio pretendimos estudiar ambas poblaciones para realizar una descripción lo más completa posible de la prevalencia de cardiotoxicidad en nuestro medio. Las pacientes que comenzaron en el estudio como carcinomas estadios I-III, incluidas en el grupo B y que posteriormente fueron diagnosticadas de metástasis se incluyeron a partir de ese momento en el grupo C, para poder obtener un número de casos lo más elevado posible.

Los procedimientos técnicos de las ventriculografías realizadas en nuestro estudio siguieron las indicaciones recogidas en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear (EAMN) (203). Se realizaron técnicas *in vitro* e *in vivo* para el marcaje de los hematíes. Ambos procedimientos, junto con el marcaje *in vivo/vitro* están aceptados por la EANM para la realización de la ventriculografía isotópica. Las dos técnicas tienen ventajas e inconvenientes. El marcaje *in vitro* proporciona la mayor estabilidad y eficiencia en el marcaje, es un proceso mucho más complejo y costoso, que requiere manejo de material sanguíneo y una mayor duración de la prueba. Por el contrario, el marcaje *in vivo* es mucho más simple y rápido, aunque a costa de proporcionar mayor riesgo de casos con marcajes incompletos, presencia de mayor actividad de fondo, y, además, su eficacia está condicionada por parámetros hematológicos de la paciente tales como el hematocrito o la concentración de hemoglobina. Otros factores relacionados con el marcaje que podrían influir en ambas técnicas son las interacciones farmacológicas, sobre todo con la ciclosporina, nifedipina, hidralazina, propranolol o la digoxina (257).

En nuestra experiencia, no encontramos diferencias a la hora de valorar los resultados tras realizar una técnica u otra de marcaje. Tampoco registramos una diferencia en la aparición de problemas técnicos derivados del uso de un marcaje u otro. En el caso del marcaje *in vitro*, los problemas están más bien relacionados con el manejo de la muestra sanguínea (problemas con la coagulación de la dosis o fallos de fijación del tecnecio durante el proceso *in vitro*), y en el caso del marcaje *in vivo* por problemas durante la administración del radiofármaco. En ambos casos estos problemas condicionan un marcaje deficiente de los hematíes, siendo la principal diferencia entre ambas técnicas que en el caso del marcaje *in vitro* la presencia de un defecto de marcaje se detecta en la misma muestra, por lo que el paciente no llega a recibir la dosis, y en el caso del marcaje *in vivo* los posibles defectos se observan en la imagen de la ventriculografía. Durante el estudio, se registraron 12 casos de marcaje insuficiente con la técnica *in vitro* y tres casos por problemas técnicos con el marcaje *in vivo*. En todas estas ocasiones el problema se corrigió, bien mandando una nueva muestra para marcaje o repitiendo el estudio trascurridos unos días.

En nuestro estudio, los resultados obtenidos para el cálculo de la fracción de eyección presentaron una mediana de 64, con rango intercuartílico de 60-69 para el conjunto de las pacientes (grupo A), un valor de 65 con rango de 61-70 para las pacientes del grupo B y de 62 con rango 56-65 en el grupo C. Todos los grupos tuvieron valores dentro de los límites de normalidad establecidos en la literatura, o incluso ligeramente por encima de los valores considerados normales para mujeres en reposo. Para estas últimas están establecidos unos valores medios de FE en reposo medidos por ventriculografía de 62, con un límite inferior de 46 (258).

En el momento actual, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el parámetro más ampliamente empleado para valorar la función cardiaca y la aparición de daño miocárdico. Su utilidad está recogida prácticamente en todos los estudios que se han realizado

para la valoración de cardiotoxicidad secundaria a quimioterápicos y todas las principales guías de práctica clínica recogen la monitorización de la fracción de eyección como el principal factor para detectar posibles acontecimientos cardíacos adversos. Estos son los motivos por los que establecemos el cálculo de la fracción de eyección como el factor fundamental en el que se basa nuestro estudio. Así, el análisis de su valor basal, de sus cambios en el tiempo y de su relación con el resto de parámetros clínicos y hemodinámicos constituyen los factores principales sobre las que obtendremos nuestras conclusiones.

Sin embargo, algunos trabajos han referido también limitaciones en cuanto al alcance que puede llegar a tener el cálculo de la fracción de eyección respecto al daño miocárdico, sobre todo en la detección de las alteraciones precoces y tardías derivadas del tratamiento con fármacos cardiotoxicos. El estudio de Ewer y cols. (259) describe que la fracción de eyección ventricular izquierda puede, en ocasiones, infraestimar el daño miocárdico debido a la presencia de reserva compensadora del miocardio que se pone en marcha como respuesta al daño miocárdico, lo que supondría el mantenimiento de la función ventricular sistólica a pesar de la existencia de daño en los miocitos cardíacos. Por otro lado, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo presenta en individuos sanos un rango muy amplio de valores de normalidad, que debe ser tenido en cuenta, pues esta variabilidad inicial puede llevar a enmascarar o sobreestimar la posible cardiotoxicidad de las pacientes. Es, por ello, que la valoración de la fracción de eyección y sus cambios deben referirse siempre al estudio basal del paciente, y mediante mediciones seriadas de la misma. Estos hechos pueden constituir una limitación a la hora de diagnosticar precozmente la cardiotoxicidad mediante el control único de la FEVI (215). Debido a esto, se ha intentado combinar la medida de la FEVI con otros factores que permitan valorar la alteración temprana de la función cardíaca, tales como los parámetros de función diastólica o la medición de biomarcadores indicativos de daño miocárdico.

En nuestro estudio se corrobora que las pacientes presentaron en su estudio basal un rango de valores muy amplio, que oscila entre el 43% y el 82% (mediana 64%, rango intercuartílico 60%-69%). Este resultado totalmente concordante al de los valores de referencia la FEVI en mujeres referidos en la literatura, entre el 61% al 67% (260,258,203)

Existe controversia acerca de la capacidad del control de la FEVI para detectar de fallo miocárdico a largo plazo. Aunque está establecido que la cardiotoxicidad por antineoplásicos, especialmente la debida a las antraciclinas, pueden ocasionar síntomas después de años transcurridos tras el tratamiento, no está establecido como esta cardiotoxicidad a largo plazo puede detectarse. En un estudio llevado a cabo por Jensen y cols. (200) se estableció que se podían registrar cambios en la fracción de eyección tras finalizar el tratamiento, incluso hasta tres años después de finalizar el mismo. Sin embargo, las guías clínicas no recogen una pauta de monitorización a largo plazo de la FEVI, y también se ha comprobado, en un análisis retrospectivo llevado a cabo por Swain y cols. (156), que a largo plazo pacientes que no mostraron alteraciones en la fracción de eyección durante el tratamiento acaban desarrollando patología cardíaca sintomática. Estos factores deben ser tenidos en cuenta a la hora de valorar nuestros resultados obtenidos mediante el control de la fracción de eyección.

En el total de las pacientes se objetivó una prevalencia de acontecimientos cardiológicos adversos en el 22,59% de casos. De estos casos, en prácticamente la mitad

(12,6%) se llevó a cabo alguna modificación del tratamiento, bien interrupción temporal o suspensión del fármaco. Aún con ello, se estableció el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en un 3,45% de pacientes. Es difícil establecer una comparación de estos valores con los que se describen en la literatura, pues los niveles de cardiotoxicidad suelen estar referidos a un tratamiento concreto o a un grupo de pacientes específico, fundamentalmente pacientes metastásicas o no. El grupo A incluye pacientes tanto metastásicas como no metastásicas, las cuales, además, han recibido múltiples tratamientos diferentes, que incluyen antraciclina en diversas pautas (fundamentalmente epirubicina en pauta FEC, pero también doxorubicina), seguido o no de trastuzumab. Las pacientes metastásicas presentan aún mayor variabilidad en su tratamiento. Es por ello que posteriormente evaluaremos estos grupos por separado.

No obstante, estos valores de cardiotoxicidad son similares a los descritos en trabajos previos en trabajos previos. Así, en pacientes tratadas con doxorubicina, Von Hoff y cols establecieron, en un estudio con 4018 pacientes una incidencia de fallo cardiaco en el 2,2%, que va en aumento según la dosis acumulada de antraciclina, siendo la incidencia de cardiotoxicidad para dosis de 300 mg/m² de un 3,0% (155). Ninguna de nuestras pacientes recibió dosis de doxorubicina superiores a los 240 mg/m². En cuanto a pacientes metastásicas tratadas con doxorubicina, un trabajo de Swain y cols. (156) mostraron una incidencia de cardiotoxicidad mayor, de un 5,1%. En pacientes tratadas con epirubicina, en pauta FEC100, Boneterre y cols. (261) describieron aparición de cardiotoxicidad en un 1,3% de pacientes. En pacientes metastásicas tratadas con epirubicina este número aumentó al 7,2%, pero en estos casos las pacientes recibían una dosis acumulada mucho mayor, entre 900 y 1000 mg/m² (157). En relación a pacientes tratadas con trastuzumab, algunos trabajos muestran la presencia de descensos significativos de la FEVI en el 44% de pacientes estudiadas, y un 2% de fallo cardiaco (262). La prevalencia de cardiotoxicidad en pacientes metastásicas tratadas con trastuzumab es difícil de valorar, debido a los múltiples tipos de terapia y a que no está establecido un protocolo para la duración del tratamiento con trastuzumab en pacientes metastásicas. Un estudio de Venturini y cols. (263) realizado con 45 pacientes metastásicas tratadas con trastuzumab como primera línea de terapia mostró una alteración en un 22,2% de pacientes y fallo cardiaco en el 11,1%.

Los parámetros hemodinámicos calculados durante el estudio basal en las pacientes del grupo A constataron diferencias significativas en los valores de FE basal en las pacientes que presentaron acontecimientos cardiológicos adversos o desarrollaron IC de las que no lo hicieron. Así, la mediana de FE basal en las pacientes que mostraron acontecimientos adversos fue del 60% [54%-65%]; frente a las que no presentaron alteraciones, con una mediana del 65% [61%-70%], con significación $p < 0,01$. Esta diferencia fue aún más notable en los casos que desarrollaron insuficiencia cardiaca, con una mediana de FE del 53% [51-58%] frente al resto de pacientes (mediana del 64% [60-69]). En las medidas de los volúmenes ventriculares, se observa que se mantienen diferencias significativas en el volumen telesistólico, pero no en el telediastólico. Así pues, las alteraciones secundarias a la administración de quimioterápicos que afectan a la fracción de eyección parecen tener una relación directa con las variaciones del volumen telesistólico, más que con las del telediastólico. De este modo, las pacientes cuyos valores de fracción de eyección sean bajos a expensas de un volumen telesistólico aumentado constituirían un grupo de riesgo para el desarrollo de futuros acontecimientos cardiológicos o incluso el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Este resultado concuerda con el obtenido por el North Central Cancer Treatment

Group (NCCTG), en su ensayo N9831, el cual identificó los valores bajos de la fracción de eyección con un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción ventricular (264).

En relación con los parámetros de función diastólica, el valor que se relaciona directamente con la presencia de cardiotoxicidad es la velocidad máxima de llenado (PFR), presentando valores menores en las pacientes que posteriormente mostraron alteraciones significativas de la fracción de eyección y en las que desarrollaron insuficiencia cardíaca. El tiempo hasta el llenado máximo (TPFR), sin embargo, no mostró relación con la aparición de efectos adversos.

Nuestros resultados coinciden con otros trabajos publicados que demuestran que la función diastólica se deteriora antes que la sistólica en pacientes que reciben quimioterapia por cáncer de mama. Así, Patel y cols. (265) y Trappolini y cols. (266) identifican en sus respectivos estudios una relación entre el deterioro de la velocidad máxima de llenado con el descenso de la fracción de eyección. Sin embargo, otros estudios obtuvieron resultados distintos, como el realizado por Cochet y cols. (211), el cual describe, en 118 pacientes, una relación entre el tiempo hasta el llenado máximo y la aparición de cardiotoxicidad, pero no con la velocidad máxima de llenado.

En las pacientes que realizaron controles periódicos de la fracción de eyección y estaban diagnosticadas de cáncer de mama no metastásico (grupo B), constatamos la aparición de descensos significativos de la FEVI en un 23,26%, y desarrollo de IC en un 1,55%. En estas pacientes, la fracción de eyección basal y el volumen telesistólico continuaron manteniendo relación con la aparición de acontecimientos cardíacos adversos. Del mismo modo, alteraciones de estos parámetros durante el tratamiento también resultaron indicativas de cardiotoxicidad. De este modo, aquellas pacientes que terminaron desarrollando cardiotoxicidad presentaron mayores variaciones de FEVI que las que no la desarrollaron (Mediana de la variación de FEVI de -13,0 vs -8,0; $p < 0,01$). Esto también se cumplió en las variaciones en los volúmenes ventriculares. Llama la atención sin embargo que los valores basales de PRF, que en el grupo total de pacientes se habían relacionado con acontecimientos adversos, no lo hacen en este grupo de pacientes. De hecho, la PFR no se relacionó con el desarrollo de insuficiencia cardíaca ni cuando se mide basalmente ni a través de sus variaciones en el control, en cambio, el tiempo al llenado máximo, cuyo valor en el estudio basal no se correlaciona con patología cardíaca, sí se relaciona con ésta cuando analizamos sus variaciones durante los controles (Mediana de variación de TPFR en pacientes con IC de 134 vs 32 en pacientes sin IC; $p < 0,01$).

En relación al tratamiento recibido, existe una notable variabilidad en la incidencia de cardiotoxicidad referida por cada uno de los radiofármacos empleados; siendo los fundamentales para nuestro estudio las antraciclinas y el trastuzumab, debido a los diferentes mecanismos por los cuales causan cardiotoxicidad. En nuestro estudio, registramos entre las pacientes del grupo B tratadas sólo con antraciclinas la presencia de descensos significativos en un 8,33%, sin ningún caso de desarrollo de insuficiencia cardíaca, mientras que las que fueron tratadas con antraciclinas y trastuzumab presentaron descensos en un 24,77% e IC en un 1,83%. En la tabla 48 se establecen los resultados de prevalencia de descensos significativos de FEVI y el desarrollo de IC en nuestro estudio en las pacientes diagnosticada de carcinoma no metastásico, comparándolos con otros resultados de estudios referidos en la literatura:

CARCINOMA DE MAMA INICIAL				
	Antraciclinas		Antraciclinas +Trastuzumab	
	<FEVI	IC	<FEVI	IC
Nuestro estudio	8,33%	0%	24,77%	1,83%
Shaphiro 1998 (267)		0,5%-1,7%		
Erman 2005 (268)		1%		
Tan-Chiu - NSABP B-31 trial 2005 (269)	17%	0,8%	34%	4,1%
Piccart - HERA trial 2005 (270)			7,1%	0,54%
Fumoleau 2006 (271)	1,36%	0,2%		
Levine 2005 (272)		1,13%		
Perez - NCCTG N9831 trial 2008 (264)	5%	0,3%	10%	3%
Bonifazi 2013 (273)				1,4%
Farolfi 2013 (262)			44%	2%
Vulsteke 2015 (274)	17,5%	1,8%		
Gunaldi 2015 (275)			16,21%	1,8%
Vaiicsek 2015 (276)			44,7%	
Baron 2015 (277)			28%	1,3%
Pivot - PHARE trial 2015 (278)			5,9%	0,65%

Tabla 48. Revisión de la literatura de la prevalencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama inicial, según el tratamiento recibido y comparación con nuestro estudio.

La variabilidad de los resultados obtenidos en todos estos estudios puede venir dada por múltiples factores, siendo los principales el tipo de terapia empleada, normalmente compuesta antraciclinas en combinación con otros fármacos y la interacción que estos fármacos pueden tener éstos entre sí, sobre todos con los taxanos, aunque también con la ciclofosfamida. El posterior tratamiento con trastuzumab en aquellas pacientes que lo reciban será también un factor muy influyente en la aparición de acontecimientos cardiacos adversos. Además del tipo de tratamiento, se han ido identificando factores que influyen en la incidencia de cardiotoxicidad por antraciclinas, destacando en primer lugar la dosis empleada, el modo de administración y la interacción con otras terapias, así como características clínicas del paciente tales como la edad, los antecedentes de miocardiopatía o el tratamiento radioterápico previo. Aparte de todo esto, existen, además, diferencias en la respuesta individual de cada paciente al tratamiento recibido (279).

Otras diferencias en los resultados observados entre los distintos trabajos realizados pueden venir derivadas de los distintos en los controles empleados o de los criterios usados por los autores para definir cardiotoxicidad. Así, en las pacientes tratadas exclusivamente con antraciclinas, nuestros resultados en relación a la prevalencia de descensos significativos de la FEVI se encuentran comprendidos entre los observados por Pérez y cols, en su ensayo N9831 (264) y los obtenidos por Vulsteke y cols, (274), con un 5% y un 17,5% respectivamente. Estas cifras son difíciles de extrapolar a nuestro estudio pues en el trabajo de Pérez se estudian exclusivamente pacientes tratadas con antraciclinas con el protocolo TAC (doxorubicina/ciclofosfamida/paclitaxel) y considera significativos descensos de la fracción

de eyección superiores al 15%, mientras que en nuestro estudio aplicamos un límite del 10%. Vulsteke por otro lado sí emplea el límite del 10% para considerar patológico el descenso de la FEVI, pero su trabajo se centra únicamente en pacientes tratadas con epirubicina con protocolo FEC.

En general, los estudios más antiguos muestran habitualmente datos de cardiotoxicidad superiores, debido fundamentalmente a que en ellos las dosis de antraciclinas era superiores a las administradas en los regímenes actuales. En el estudio realizado por Von Hoff y cols. (155) se estimó que el riesgo de fallo cardíaco con doxorubicina era del 3% para dosis acumuladas de 400 mg/m², del 7% con dosis de 550 mg/m² y del 18% para dosis de 700 mg/m². Otras revisiones realizadas para dosis de antraciclinas de 500mg/m² establecieron que la incidencia de cardiotoxicidad oscilaba entre cifras entre del 2 al 5% (155) (280). Hoy día, estas dosis se consideran elevadas y ya no se emplean. Esto se ha debido también al empleo conjunto de las antraciclinas con otros fármacos, como los taxanos y la ciclofosfamida, que han permitido reducir las dosis de éstas manteniendo el efecto terapéutico.

Ninguna de nuestras pacientes recibió dosis de doxorubicina superiores a los 50-60 mg/m² por ciclo. Sin embargo, es preciso destacar el hecho de que la cardiotoxicidad por antraciclinas no desaparece totalmente a dosis bajas. Así, van Dalen y cols. (281) establecieron que las antraciclinas limitadas a picos de dosis máxima de 60 mg/m² no reducen significativamente la incidencia de fallo cardíaco.

Estos resultados pueden también extenderse a las pacientes tratadas con epirubicina. La cardiotoxicidad es un efecto presente también en el tratamiento con esta antraciclina, aunque tiene la ventaja que se pueden aplicar dosis más altas de la misma manteniendo unos niveles de cardiotoxicidad similares a los de las pacientes tratadas con doxorubicina. Un metaanálisis que incluyó a 2553 pacientes que recibieron epirubicina en distintas dosis mostró una incidencia de disfunción ventricular de 1,36%, si bien se empleó como criterio de positividad un descenso de la FEVI del 20% respecto al estudio basal y un 0,2% se diagnosticaron de insuficiencia cardíaca (271).

En relación a las pacientes del grupo B que han recibido trastuzumab, la incidencia de alteraciones en la fracción de eyección y el desarrollo de insuficiencia cardíaca fue mayor que en las pacientes que sólo recibieron antraciclinas y esto también se muestra en los diferentes estudios con los que hemos realizado muestra comparación. La sinergia en el efecto cardiotóxico entre las antraciclinas y el trastuzumab se demostró primero en pacientes metastásicas. Así, una revisión realizada por Ewer y cols. (282) en 2007 acerca del uso de las diferentes terapias adyuvantes que incluyen el trastuzumab en la actualidad han mostrado tasas de desarrollo de insuficiencia cardíaca severa de aproximadamente un 4% de las pacientes tratadas, y descensos en la fracción de eyección mayores al 10% en alrededor del 30% de las pacientes. Este efecto se comprobó también posteriormente en pacientes en tratamiento adyuvante, en el ya mencionado ensayo clínico N9831 (264), Pérez y cols. comprobaron que las pacientes tratadas con trastuzumab presentaron una incidencia de acontecimientos cardíacos adversos de prácticamente el doble respecto a las que no recibieron trastuzumab (Un 5% de descensos de FEVI en pacientes sin trastuzumab frente a un 10% en las pacientes que sí lo recibieron) y un aumento mucho más significativo de la del desarrollo de insuficiencia cardíaca (0,3% frente a un 3%). Se comprobó también que este efecto

sinérgico de las antraciclinas y el trastuzumab depende del modo de administración de ambos fármacos, siendo mucho mayor cuando hace de forma simultánea. En una revisión de varios trabajos usando diferentes pautas de antraciclinas y trastuzumab se mostró que la cardiotoxicidad por trastuzumab aumentaba al administrarse de forma concomitante con otros fármacos, especialmente las antraciclinas, así, la incidencia de cardiotoxicidad registrada en este trabajo alcanzó el 27% cuando el trastuzumab se administraba de forma simultánea a las antraciclinas, el 13% cuando se administró de forma conjunta con taxanos y entre el 3-7% cuando el trastuzumab se administró sólo, aun cuando previamente la paciente hubiese recibido tratamiento con antraciclinas (283).

A pesar de esto, en la actualidad, prácticamente todos los regímenes de tratamiento que incluyen trastuzumab incluyen también antraciclinas, pues su combinación mejora la eficacia del tratamiento y la supervivencia posterior (262). Esto se refleja en nuestra población, en la cual, la práctica totalidad de las pacientes que han recibido trastuzumab como tratamiento del cáncer de mama primario también han recibido antraciclinas. Las terapias de tratamiento para tumores de mama que expresan el receptor HER2 suelen estar formadas por la administración de antraciclinas y posteriormente la combinación de un taxano y del trastuzumab.

En nuestro estudio, las pacientes no recibieron a la vez antraciclinas y trastuzumab, sino que lo hicieron de forma secuencial. Tras recibir antraciclinas, la administración de taxanos y trastuzumab, en aquellas pacientes que fueron tratadas con ambos fármacos, sí se comenzó a administrar de forma simultánea, y, tras finalizar los ciclos correspondientes de taxano, se continuó el trastuzumab en monoterapia hasta completar el año de tratamiento. Respecto a la sinergia del trastuzumab con los taxanos, se comprobó que también existía, aunque con menor significación clínica que con las antraciclinas. Así, un estudio llevado a cabo por Seidman y cols (284) mostró que un 7% de pacientes sometidas a tratamiento con trastuzumab y paclitaxel desarrollaron un descenso significativo de la fracción de eyección, aunque sólo un 3% mostró clínica sugestiva de insuficiencia cardiaca. Este efecto también se constató en el ensayo clínico M77001, realizado en 2005 (128), en el que se observó que las pacientes con terapia simultánea de docetaxel y trastuzumab mostraban descensos superiores al 15% de la fracción de eyección en un 17% frente a un 8% de las pacientes que tomaron docetaxel en monoterapia, aunque el desarrollo clínico de síntomas de cardiopatía fue bajo, del 1%.

El estudio NSABP B-31 (269), realizado en 2005 para comprobar el efecto de añadir trastuzumab a las terapias que incluyen doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel evidenció signos o síntomas indicativos de cardiotoxicidad que obligaron a suspender la medicación en un 18% de pacientes, de los que un 4,1% desarrolló insuficiencia cardiaca, frente al 0,8% de las que no recibieron trastuzumab. Otro ensayo similar realizado en 2008, el N9831 (264), en las que las pacientes recibían primero antraciclinas y luego diferentes combinaciones de tratamiento con taxanos y trastuzumab, con un control a los tres años, mostró una incidencia de insuficiencia cardiaca en pacientes tratadas con trastuzumab entre el 2,8 y el 3,3%, dependiendo si el fármaco se administraba a continuación o de forma simultánea con el taxano.

La combinación de epirubicina (en régimen FEC) con el trastuzumab es con diferencia la más frecuente que han recibido las pacientes en nuestro estudio, por lo que lo

que la literatura nos dice al respecto en este tipo de combinación nos resulta de especial relevancia. Los estudios preliminares con respecto a la seguridad del empleo de la epirubicina y el trastuzumab, como el llevado a cabo por Untch y cols. (285) mostraba un descenso de la fracción de eyección mayor al 10% entre el 48% al 56% de los pacientes tratados con epirubicina y herceptin respecto al 24% de los que tomaron sólo epirubicina. Se objetivó la aparición de síntomas de cardiotoxicidad en 3 pacientes (5,8%) que tomaron epirubicina y trastuzumab. El mecanismo por el que se produce esta diferencia en la fracción de eyección cuando se combinan la epirubicina y el trastuzumab no está bien establecido, pues no se ha comprobado que la adición de trastuzumab varíe la farmacocinética de la epirubicina o de alguno de sus metabolitos (286). A pesar de esta posible sinergia en cuanto a la cardiotoxicidad, en la actualidad no se considera necesario la elección de un fármaco u otro, dado que tanto las antraciclinas como el trastuzumab han probado su eficacia en la respuesta al tratamiento para el cáncer de mama. Un estudio aún más reciente realizado por Watanabe y cols. (287) en pacientes tratadas con FEC en tres ciclos con 75 mg/m² de epirubicina y con empleo posterior de trastuzumab no mostró diferencias significativas en cuanto a tolerabilidad cardíaca respecto a pacientes tratadas sólo con FEC con 100 mg/m² de epirubicina por ciclo.

En resumen, los resultados de nuestro estudio en las pacientes del grupo B siguen la sintonía de otros estudios referidos en la literatura. En general, en las terapias que no incluyen trastuzumab, las dosis de antraciclinas que se manejan habitualmente presentan una baja incidencia de cardiopatía congestiva, en torno al 1%. En nuestro estudio no se registró ningún caso de IC en pacientes tratadas únicamente con antraciclinas. En combinación con el trastuzumab, la incidencia de cardiotoxicidad aumenta, y nuestros resultados están en el rango de los que se refieren en la literatura, comprendidos generalmente entre el 1% y el 2%. Sí existe más variabilidad en el número de casos registrados de descensos significativos de la FEVI, pero estas diferencias pueden ser debidas sobre todo a los diferentes criterios de empleados por cada estudio para considerar patológica una variación de la fracción de eyección.

A señalar por último, como dato a contemplar en nuestro estudio, que, a pesar de que la combinación de antraciclinas y trastuzumab se relacionó con más casos de descensos de la FEVI de más 10% (35% en pacientes con antraciclinas+trastuzumab vs 15% en pacientes tratadas sólo con uno u otro fármaco; $p < 0,01$), dicha combinación no se relacionó con los descensos de FE por debajo del 50% ni con el desarrollo de insuficiencia cardíaca posterior. Tampoco se establecieron diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta la aparición de eventos adversos.

Los resultados de las pacientes del grupo B difieren notablemente de los de las pacientes metastásicas del grupo C, las cuales mostraron unas cifras de cardiotoxicidad mucho más pronunciadas. En este grupo, constatamos descensos significativos de la FEVI en un 36,08% y diagnóstico de IC en un 11,34%.

La aparición de acontecimientos adversos se relacionó con los parámetros hemodinámicos calculados por la ventriculografía de modo más discreto que en las pacientes del grupo B. Así, la aparición de insuficiencia cardíaca se relacionó en el estudio basal con los menores valores basales de FEVI (61% vs 63%; $p < 0,01$), pero en el caso del volumen telesistólico sólo rozó la significación (49 vs 37; $p = 0,08$). El resto de parámetros basales no se relacionó con la insuficiencia cardíaca. En los controles subsiguientes, se apreció una

significación entre el desarrollo de IC y las mayores variaciones en la FEVI (-12 vs -5,5; $p < 0,01$), en el volumen telesistólico (15 vs 8,5; $p < 0,01$) y en el tiempo a la velocidad de llenado. Los parámetros de función diastólica, en el caso de la pacientes metastásicas no se relacionaron con la aparición de acontecimientos adversos.

Establecimos una división en estas pacientes partiendo de si fueron tratadas con terapias que incluyen trastuzumab o no. Bajo este criterio, las pacientes del grupo C que no recibieron tratamiento con trastuzumab, respecto a las que sí lo recibieron presentaron descensos significativos en el 27,59%, y desarrollo de IC en el 13,9%, frente a las que sí recibieron trastuzumab, que presentaron respectivamente un 39,7% y 10,29%.

En la tabla 49 se muestra una revisión de la literatura comparando nuestros resultados con otros estudios realizados.

CARCINOMA DE MAMA MTX				
	QT no trastuzumab		QT + Trastuzumab	
	<FEVI	IC	<FEVI	IC
Nuestro estudio	27,59%	13,79%	39,71%	10,29%
Perez 1991 (288)	15%	3,75%		
Ryberg 1998 (157)		7,2%		
Ackland 2001 (289)		7,0%		
Slamon 2001 (127)		8%		27%
Biganzoli 2003 (290)	33%	1%		
Suter - H0648g trial 2004 (291)	4,2%-9,6%	1%-3%	8,8%-28,0%	4%-19%
Feher 2005 (292)	23,6%			
Marty - M77001 trial 2005 (128)			6-18%	2%
Venturini 2006 (263)			22,2%	11,1%
Valicsek 2015 (276)			41,9%	

Tabla 49. Revisión de la literatura de la prevalencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama inicial, según el tratamiento recibido y comparación con nuestro estudio.

La incidencia de cardiotoxicidad en las pacientes del grupo C fue mayor que en las del grupo B. Llama la atención, no obstante, el elevado porcentaje de pacientes que desarrollaron IC en nuestro estudio, sobre todo en las pacientes que no recibieron trastuzumab. Este resultado lo atribuimos a un sesgo en la selección de las pacientes, presente sobre todo en las pacientes metastásicas, las cuales no eran remitidas a control por ventriculografía de forma sistemática, sino cuando presentaban alguna sospecha clínica de posible cardiotoxicidad o algún factor de riesgo asociado. También resulta un elemento influyente el relativamente bajo número de pacientes metastásicas que pudimos registrar en nuestro estudio que no recibieron tratamiento con trastuzumab, únicamente 26, de las cuales presentaron 4 presentaron insuficiencia cardiaca, constituyendo el 13,7%. En las pacientes que sí recibieron trastuzumab los resultados son más equiparables a los obtenidos en por otros estudios, como los realizados por Venturini y cols (263). y por Valicsek y cols (276).

Los factores que influían en la variabilidad de los resultados y que afectaban a las pacientes no metastásicas son aún más acusados en las del grupo C; una variabilidad aún mayor en las pautas de tratamiento empleadas, en su duración, y el posible uso de más de una línea terapéutica a lo largo del tiempo. Las pautas de tratamiento más frecuentes entre nuestras pacientes incluían las antraciclinas, los taxanos, la capecitabina y la vinorelbina. Las pacientes HER2 positivas recibieron la combinación de estas pautas de tratamiento con el trastuzumab, en régimen compasivo, en muchos casos durante años. También se debe tener en cuenta que la mayoría de los estudios realizados en pacientes metastásicas se centran en una única línea de tratamiento, y ,generalmente, la primera que se emplea.

En los primeros estudios realizados empleando antraciclinas en pacientes metastásicas la aparición de cardiotoxicidad era muy elevada. En un estudio con 30 mujeres con cáncer de mama metastásico, Gehl y cols. (293) refieren un descenso significativo de la fracción de eyección en el 50% de pacientes y desarrollo de clínica de insuficiencia cardiaca en un 20%, a una dosis acumulada media de doxorubicina de 392 mg/m² en combinación con paclitaxel. Otro estudio de Gianni y cols. (294), combinando doxorubicina y paclitaxel, obtuvo similares resultados, con un 21% de pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca tras una dosis media de 480 mg/m². Dado que esta diferencia en la aparición de cardiotoxicidad estaría condicionada por la administración simultánea de las antraciclinas y el paclitaxel. Se vió que la administración concomitante de taxanos estimula la formación de metabolitos de la doxorubicina tales como el doxorubicinol, entre otros, que estarían implicados en el aumento del daño miocárdico (295). Actualmente las guías clínicas desaconsejan el uso simultáneo de antraciclinas y taxanos. Ninguna de las pacientes del estudio recibió taxanos y antraciclinas al mismo tiempo, sino de forma secuencial, por lo que no eran esperables unas cifras de cardiotoxicidad tan elevadas como las que muestran los estudios donde sí se aplican estos fármacos de forma simultánea.

En estudios más recientes, la incidencia de cardiotoxicidad es más baja, pero manteniendo un rango más amplio que en las pacientes no metastásicas. Así, mientras algunos estudios como los de Biganzoli y cols. (290) y Suter y cols. (291), establecen una cardiotoxicidad en torno al 1%, similar a la que se puede ver en pacientes no metastásicas, en otros estudios como los de Ryberg y cols. (157) y Ackland y cols. (289) esta incidencia alcanza al 7%-8% de pacientes.

En cuanto al efecto del trastuzumab en las pacientes metastásicas, uno de los primeros trabajos en establecer la cardiotoxicidad de su uso fue el estudio de fase III dirigido por Slamon t cols. en 2001 (127), el cual demostró una incidencia de cardiotoxicidad del 27% en pacientes que tomaron antraciclinas y trastuzumab frente a un 8% respecto a las antraciclinas solas y de un 13% en pacientes con trastuzumab y paclitaxel frente al 1% de las tratadas únicamente con paclitaxel. En 2004, Suter y cols. (291) en el ensayo H0648g que compara la eficacia de distintas pautas de tratamiento con y sin trastuzumab, registró una incidencia de eventos cardiológicos del trastuzumab en combinación con la doxorubicina del 28%, y con el paclitaxel del 8,8%, frente a las mismas terapias sin trastuzumab que registraron sintomatología en el 9,6% y 4,2%, respectivamente. La combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y trastuzumab produjo una incidencia de cardiotoxicidad grado III-IV hasta en el 19% de los pacientes. Estudios más recientes no muestran una incidencia tan alta de cardiotoxicidad, aunque siguen en consonancia con el hecho de que la inclusión del trastuzumab a las antraciclinas aumenta el efecto cardiotóxico. En el ensayo M77001 (128),

en el que se analiza la combinación de docetaxel y trastuzumab para la población de pacientes con carcinoma avanzado, se han descrito aparición de insuficiencia cardíaca en aproximadamente un 2% de casos y descensos de la fracción de eyección entre el 6 y el 18%.

Por otro lado, la administración de trastuzumab en combinación con otros fármacos distintos de las antraciclinas que se emplean en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, no parece aumentar de forma significativa la incidencia de cardiotoxicidad. En un ensayo dirigido por DeMaio y cols. (296) realizado en una población 50 pacientes tratadas con trastuzumab y vinorelbina, se describieron descensos de la fracción de eyección superiores al 20% en dos casos (4%) y superiores al 10% en otros dos casos (4%), en los cuales se interrumpió la administración del trastuzumab. Otro estudio similar realizado por Burstein y cols. (297) en 40 pacientes metastásicas con vinorelbina y trastuzumab como primera línea de tratamiento mostró un descenso de la fracción de eyección en tres casos (7,5%). En ninguno de estos estudios se objetivó desarrollo de síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca. El empleo de trastuzumab con la capecitabina o la gemcitabina, combinación que también puede observarse en alguna de las pacientes de nuestro estudio, no parece tampoco aumentar el riesgo desde el punto de vista de la cardiotoxicidad. Un estudio de Wardley en 2010 (298) relata una incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes que reciben trastuzumab, docetaxel y capecitabina de un 1%, la misma que la que se observó en el brazo de pacientes que tomaban sólo trastuzumab y docetaxel. Otros estudios realizados coinciden en que no existen diferencias en la cardiotoxicidad en cuanto a la adición de la capecitabina o la gemcitabina a los regímenes que incluyen trastuzumab (299,300).

Los estudios actuales van encaminados a establecer la dosis óptima de los distintos fármacos a partir de la cual se obtienen buenas respuestas con un aceptable nivel de cardiotoxicidad. El ensayo HERCULES, realizado en 2010, compara el efecto de la terapia con epirubicina y trastuzumab a dosis de 60 mg/m² o 90 mg/m² de epirubicina por ciclo, en seis ciclos, obteniendo unas incidencias de cardiotoxicidad del 1,7% y del 5,0% respectivamente para la dosis empleada de epirubicina (301).

Es importante señalar también que un porcentaje significativo de las pacientes del grupo C, un 29,34% recibieron tratamiento con lapatimib, como parte del ensayo clínico ALTTO, que reclutó pacientes entre 2007 y 2010. Se ha descrito que la adición de trastuzumab puede aumentar el efecto cardiotóxico de las antraciclinas, pues induce una retención de éstas dentro de las células (302). En un estudio realizado por Dogan y cols (303), para establecer la seguridad cardíaca del lapatimib, se evidenciaron alteraciones asintomáticas de la FEVI en un 7,7%, sin evidencia de alteraciones cardíacas clínicamente significativas, si bien este estudio contaba sólo con 27 pacientes, y con una edad media de 48 años, menor que las pacientes incluidas en nuestro estudio. Otro trabajo, llevado a cabo por Uncu y cols. (304) en pacientes metastásicas que ya recibieron tratamientos previos, y que analizaba el efecto del trastuzumab no como primera línea, sino tras haber recibido previamente lapatimib y otras líneas de terapia, lo que aproximaría más su perfil a las pacientes de nuestro estudio, describe la presencia de cardiotoxicidad asintomática sólo en un 4% de las pacientes. Estos resultados sugieren que la administración del lapatimib no tendría relación con la alta prevalencia de cardiotoxicidad observada en nuestro estudio.

En cuanto a la relación del tipo de tratamiento con la aparición de eventos adversos, hemos visto que el tratamiento o no con trastuzumab en las pacientes del grupo C no se

relacionó significativamente con el porcentaje de acontecimientos cardiacos adversos ni con el desarrollo de insuficiencia cardiaca. No es posible establecer, por tanto, un criterio de valoración de riesgo basándonos en el tipo de terapia recibida, lo que refuerza la importancia del control durante el tratamiento.

Como resumen de los hallazgos en las pacientes del grupo C, debemos resaltar una incidencia de acontecimientos adversos mucho mayor que la que suele estar referida en los trabajos registrados en la literatura. Atribuimos este resultado a que los estudios referenciados suelen estar circunscritos a un tipo de terapia o a un tiempo de seguimiento establecido, mientras que en nuestro caso hemos obtenido resultados provenientes de la práctica clínica diaria, con una gran diversidad en el estado y en el tratamiento de estas pacientes. Además de esto, las diferencias entre los distintos estudios referidas a los distintos criterios de clasificación de cardiotoxicidad o a la duración de los controles también se aplica a las pacientes del grupo C. A pesar de ello, los valores alterados de la ventriculografía, sobre todo el de la fracción de eyección, permitieron identificar pacientes que presentaron acontecimientos adversos.

Los criterios por los cuales se establece la definición de cardiotoxicidad a partir de la medida de la fracción de eyección no están consensuados de forma unánime, como tampoco existe un protocolo establecido acerca del tiempo, modo de seguimiento o de que técnica en concreto es preferible para el control de la cardiotoxicidad (305,202). Esta carencia de datos de evidencia científica que permita establecer un consenso en la monitorización de la función cardiaca se ha expuesto en una revisión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (306).

En nuestro Centro se han establecido como criterios para considerar patológico el descenso de la fracción de eyección una reducción de más del 10% con respecto al estudio basal o la caída del valor global de FEVI por debajo del 50%. Estos criterios han sido empleados previamente para considerar la interrupción del tratamiento o la realización de un control más exhaustivo de la función cardiaca (205,219,218), y son los que hemos empleado en nuestro estudio.

Uno de los primeros trabajos realizados para establecer estos criterios fue el realizado por Schwartz y cols (205), que propusieron como criterios de cardiotoxicidad la caída de FEVI de más del 10% hasta un valor por debajo del 50%. También establecieron el criterio de clasificar con mayor riesgo a aquellas pacientes que tenían un estudio basal por debajo del 50% antes de la administración del fármaco. El estudio de van Royen y cols (219), comparando la eficacia de la ventriculografía con la ecografía estableció la caída del 10% de FEVI como factor de relevancia clínica. Aplicando estos criterios, Mitani y cols (218), en un estudio con 256 pacientes encontraron una prevalencia de pacientes “en riesgo de cardiotoxicidad” del 15%.

Sin embargo, existen otras clasificaciones para definir la cardiotoxicidad. En un metaanálisis llevado a cabo por Swain y cols, (156), se definió el acontecimiento cardiotóxico como un descenso global del 20% respecto al valor basal, o un 10% del basal y caída por debajo del 50% o un descenso entre dos estudios cualesquiera del 5% más caída por debajo del 50%. Otros estudios, como el llevado a cabo por Fatima y cols en 2011 (227), en pacientes tratadas con antraciclinas, establece márgenes más estrictos y considera que un descenso del

5% de la fracción de eyección respecto al basal podría considerarse ya criterio de posible afectación cardíaca precoz. El Comité de Examen y Evaluación Cardíaca de los ensayos clínicos con trastuzumab (Cardiac Review and Evaluation Committee supervising trastuzumab clinical trials) (283,307) define la cardiotoxicidad combinando la medida de la FEVI con los síntomas clínicos del paciente, estableciendo como significativos el descenso de al menos el 5% hasta por debajo del 55% con presencia de síntomas asociados a cardiopatía congestiva o bien como el descenso de más del 10% por debajo del 55% con o sin síntomas.

En los últimos tiempos la tendencia observada parece dirigida a considerar acontecimientos adversos significativos caídas de valores mayores del 10% o tomar en consideración dichas caídas sólo cuando la FEVI cae por debajo del 50%. Un ejemplo de esto es la propuesta realizada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en su guía de práctica clínica para el manejo de la cardiotoxicidad producida por quimioterapia, agentes dirigidos a dianas específicas y radiación, publicada en el 2012 (208), en esta guía se establece que una reducción de la fracción de eyección de hasta el 15% respecto al estudio basal con la FEVI normal ($\geq 50\%$) no impediría continuar el tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab. Sin embargo, no existe una guía parecida en otros países, ni un consenso establecido de los criterios a emplear (151). Estas diferencias a la hora de definir un acontecimiento cardiotóxico adverso pueden ser una de las razones de la variabilidad a la hora de mostrar la incidencia de la cardiotoxicidad en los diferentes estudios realizados.

Otro tema en el que no existe un consenso unánime es la duración de los controles gammagráficos. La mayoría de las guías recomiendan la realización de un estudio basal y controles cada tres meses durante al menos el primer año de tratamiento, pero existe ya más variabilidad en la conveniencia de realizar controles posteriores o en las pacientes con carcinoma de mama en estadios avanzados. Uno de los motivos de esta falta de consenso en la conveniencia de mantener controles tras la finalización del tratamiento es que los descensos en la FEVI son en su mayoría asintomáticos, por lo que habría que establecer una estimación de la rentabilidad de mantener estos controles. Si bien se conoce que los efectos cardiotóxicos de la quimioterapia pueden llegar a manifestarse transcurridos años tras el tratamiento, la significación a largo plazo de los descensos asintomáticos de la FEVI no están a día de hoy bien definidos. Por ello, algunos autores que abogan por la revisión sistemática de la función cardíaca de forma anual tras la administración de quimioterápicos cardiotóxicos (308,154). Esta tendencia ya viene recogida también en las guías de la ESMO, que aboga por la realización de controles hasta los 18 meses en el caso de pacientes tratadas con trastuzumab, y en el caso de las antraciclinas recomiendan el control anual de forma indefinida a partir de los 12 meses desde el tratamiento (208).

Sin embargo, en la práctica clínica habitual, no existe una buena adherencia a un protocolo fijo de control de la FEVI. Un estudio de Visser y cols. (309), referido a pacientes tratadas con trastuzumab, detalla una escasa adecuación a las guías de monitorización de la FEVI, destacando como principales problemas la falta de un estudio basal válido, hasta en un 24% de pacientes y la realización de controles periódicos hasta completar el tratamiento, destacando que sólo un 30% realiza un estudio a los 12 meses.

Esta es una característica evidenciada también en nuestro estudio, en el que registramos un amplio espectro de pacientes, y que presentaban gran variabilidad en el cuanto

al número de pruebas realizadas según el tratamiento recibido o con diferentes controles según su evolución, sobre todo en las pacientes metastásicas.

A raíz de los datos extraídos en nuestro estudio, en lo referente a la definición de cardiotoxicidad y la duración de los controles de la fracción de eyección podemos establecer, que, aunque sigue vigente el criterio de caída de la FE respecto al basal de más del 10% o un valor de FE por debajo del 50%, las últimas guías parecen restar importancia al valor del descenso global de la FE (en algunos casos aumentándolo hasta el 15% o el 20%) o considerando sólo positivos los descensos cuando caen por debajo del 50%. En nuestro estudio todas las pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca presentaron en algún momento valores de FE por debajo del 50%. También hemos constatado que los mayores descensos de la FE respecto al valor basal ocurren en pacientes con valores iniciales más altos, y no por ello desarrollan una patología cardíaca sintomática. Parece pues más razonable dar mayor importancia a los valores bajos de la FE que simplemente a la diferencia respecto al estudio basal.

En relación a la realización de estudios, es totalmente imprescindible la realización de un estudio basal, pues como se ha comprobado no sólo ofrece información acerca de si la paciente es apta o no para recibir el tratamiento, sino que los valores que aporta, sobre todo en el caso de la FE basal y la velocidad de llenado diastólica, permite establecer una estratificación entre las pacientes que son más proclives a tener acontecimientos adversos, cuando estos valores son bajos.

Durante el seguimiento, en las pacientes de nuestro estudio se observó que la gran mayoría de las pacientes sufre acontecimientos adversos en el periodo que dura el tratamiento, ocurriendo la práctica totalidad de los acontecimientos registrados durante las x semanas desde que se comenzó el tratamiento. Por ello, consideramos importante el control al menos hasta el final del mismo, y recomendable el ampliarlo con controles posteriores. En el tratamiento con antraciclinas, se debería realizar un estudio basal y al menos otro al finalizar el tratamiento, y valorar la administración de tratamiento o controles adicionales en las pacientes que hayan presentado un descenso significativo de la fracción de eyección. En el caso de tratamiento con trastuzumab, se deben hacer controles periódicos durante la duración del mismo. Un único descenso significativo de la fracción de eyección no parece, según las últimas guías, requerir imperativamente la retirada del tratamiento, sobre todo en aquellos casos en los que los descensos no son por debajo del 50%, si no un aumento del número de controles de la fracción de eyección. Si este descenso se mantiene, sí se interrumpiría el tratamiento y se continuarían realizando controles que permitiesen comprobar la recuperación de la función cardíaca y así valorar la reintroducción del fármaco.

La ventriculografía isotópica contribuyó también a constatar la recuperación de la fracción de eyección en aquellas pacientes que presentaron un descenso significativo de la misma. Esto permitió la posibilidad de reintroducir el tratamiento si se interrumpió para llegar a completar la terapia, o bien para comprobar la recuperación posterior tras la finalización de la misma. Nuestros resultados muestran que la fracción de eyección suele recuperarse tras un acontecimiento adverso registrado en la ventriculografía. Así, en el grupo B se constató la recuperación de la fracción de eyección en 32 de las 40 pacientes que presentaron un descenso de FE inferior al 50%, lo que constituye el 80% de estas pacientes. Las 8 pacientes a las que no se les constató una recuperación por ventriculografía se encontraban en el grupo de

tratamiento con antraciclinas y trastuzumab, y 4 de ellas terminaron siendo diagnosticadas de insuficiencia cardíaca. La recuperación de la función cardíaca fue menor en el grupo C, donde se constató una recuperación de la FE en 13 de los 25 casos que sufrieron descensos por debajo del 50%, un 52%, perteneciendo todos los casos a las terapias que incluían herceptin. Los 7 casos que no mostraron mejoría en la fracción de eyección acabaron siendo diagnosticados de IC. En el grupo de pacientes que no tomaron trastuzumab, se registraron 5 casos de caídas de FE por debajo del 50%, y en ninguno se constató mejoría durante el control con ventriculografía, de estos casos, 4 terminaron siendo diagnosticados de IC.

La reversibilidad de la alteración de la FEVI es una característica asociada por múltiples estudios al tratamiento con trastuzumab (173). En un estudio de Ewer y cols. (174) con 38 pacientes que presentaban alteración en de la función cardíaca durante la administración de trastuzumab, se mostró una recuperación de la misma en un 37 de estos pacientes tras interrumpir el tratamiento, si bien 32 casos recibieron tratamiento cardiológico. De estos pacientes 25 volvieron a ser tratados con trastuzumab posteriormente, y se objetivó que un 88% de ellos no volvió a mostrar alteraciones cardíacas. Esto demostró que la reintroducción del trastuzumab es posible tras constatar una recuperación de la FEVI, por lo que el control de la misma permitiría seleccionar a pacientes para que pudiesen completar el tratamiento aunque hubiesen presentado patología cardíaca anteriormente. Resultados similares se constataron en un trabajo de Guarneri y cols, (310) con 173 pacientes, en los cuales se constató algún tipo de cardiotoxicidad mediada por trastuzumab en 49 casos, de los cuales 47 mejoraron su sintomatología tras la retirada del fármaco recibir tratamiento.

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular, en nuestro estudio llama la atención la escasa relación general entre los factores de riesgo previos y la estimación de la FEVI, así como la independencia entre el registro de descensos significativos de la misma y la presencia de estos factores.

En relación a la ventriculografía basal, destaca la ausencia de relación entre los valores basales de la FEVI y la edad, menopausia, diabetes y el hábito tabáquico. En relación con la hipertensión, llama la atención que la FEVI basal en las pacientes hipertensas fue más alta que en las no hipertensas. Este dato podría estar en relación con el desarrollo de hipertrofia ventricular secundaria a la hipertensión asociada en estas pacientes. Más allá del estudio basal, sin embargo, la hipertensión no se relacionó con mayores caídas de la FEVI, ni con una superior aparición de acontecimientos adversos.

En los estudios de control durante el tratamiento, en las pacientes con cáncer inicial exclusivamente evidenciamos una correlación entre el descenso global de la FEVI y el antecedente de cardiopatía, y sólo la edad mayor de 60 años se relacionó con un descenso de la FEVI superior del 10% respecto al estudio basal, pero ninguno de los factores de riesgo llegó a alcanzar significación para una caída de la FEVI por debajo del 50%. En las pacientes metastásicas esta ausencia de relación con los factores de riesgo es más acusada, ya que ninguno de los factores estudiados se relacionó con el descenso de la FEVI, y sólo la menopausia y la anemia rozaron la significación estadística.

La relación de la edad con la cardiotoxicidad mediada por antraciclinas se conoce desde hace tiempo (155), y es un factor reseñado en múltiples estudios, los cuales fueron añadiendo otros factores como la hipertensión, diabetes o la coronariopatía (311,312). En las

terapias con trastuzumab varios estudios establecen como factores de riesgo a la hora de desarrollar cardiotoxicidad la menopausia, la hipertensión, la obesidad, la cardiopatía previa y el tabaquismo (275,313). Otros estudios con pacientes tratadas con trastuzumab, no muestran, sin embargo, una relación entre dichos factores de riesgo y la aparición de cardiotoxicidad, pero refieren la influencia de otros tales como la raza de las pacientes (277).

En nuestro estudio, el hecho de que exista poca relación entre los factores de riesgo cardiovascular y la aparición de acontecimientos adversos, sobre todo respecto al desarrollo de una insuficiencia cardíaca sintomática, debe considerarse como un elemento a tener en cuenta para considerar la importancia de la realización de controles de cardiotoxicidad en las pacientes tratadas con quimioterapia, pues no podemos establecer un perfil de riesgo previo que permita predecir la predisposición a tener un acontecimiento cardiológico adverso. De todos los parámetros estudiados, quizás sea la edad el que tenga una mayor relevancia, pues es el único que se ha relacionado con un descenso significativo de la fracción de eyección, al menos en lo que se refiere a descensos mayores del 10%. Por otro lado, se han objetivado en nuestro estudio un número mayor de acontecimientos adversos entre las mujeres del grupo C respecto a las del grupo B, pudiendo este hecho estar relacionado con una presencia de pacientes de mayor edad en el grupo C. Sin embargo, si bien esta diferencia existe, no parece suficiente para explicar el diagnóstico de eventos entre ambos grupos, por lo que creemos que estas variaciones dependen más del tratamiento recibido y de la selección de pacientes realizada, sobre todo en el grupo C, más que a los perfiles de riesgo de las pacientes.

Nuestros resultados tampoco mostraron una relación significativa entre la administración de radioterapia y la cardiotoxicidad, tanto considerando el tratamiento radioterápico global como el tratamiento sobre la mama izquierda, con la incidencia de efectos cardiológicos adversos. La influencia de la radioterapia adyuvante en el cáncer de mama, sobre todo de la radioterapia sobre la pared torácica izquierda, está siendo objeto de numerosos estudios en la actualidad (314,315). Si bien la cardiotoxicidad secundaria a la radioterapia es ya un fenómeno conocido desde hace muchos años, los efectos negativos de la misma se han ido reduciendo progresivamente desde los años 80 hasta la actualidad, debido a las mejoras tecnológicas y a las técnicas de planificación de la previa al tratamiento (316).

La cardiotoxicidad por la radioterapia parece incrementarse cuando se administra conjuntamente con el tratamiento quimioterápico. Un estudio realizado por Guarneri y cols. (310) identificó un número mucho mayor de efectos cardiotóxicos en un 26% de pacientes que recibían trastuzumab junto con irradiación del hemitórax izquierdo, respecto al 7% de los constatados en pacientes con tratamiento en el lado derecho. Los efectos adversos más acusados se encuentran en los casos en los que se irradia la cadena mamaria interna (317).

Existen, sin embargo, otros trabajos en los que la aplicación de radioterapia no parece influir en la aparición de eventos adversos. Un trabajo de Shaphiro y cols. (267) que evaluaba el efecto de la radioterapia en pacientes que recibían distintas dosis de antraciclinas concluyó que la cardiotoxicidad parecía depender más de estas últimas, pues el hecho de recibir radioterapia sólo influía en la cardiotoxicidad de las pacientes que recibían dosis más altas de antraciclinas, mientras que en el grupo con menos dosis no se estableció relación con la aplicación de radioterapia. En el ensayo clínico NSABP-B31, que incluía a 1503 pacientes tratadas con cáncer de mama, no se observaron diferencias significativas en las pacientes con radioterapia izquierda o no, si bien en estas pacientes no se realizó radiación de la cadena

mamaria interna (318). Otro estudio realizado por Schaffer y cols. (319) que sí incluía pacientes con irradiación de la mamaria interna no mostró tampoco diferencias significativas. Otros estudios que no evidenciaron diferencias en la cardiotoxicidad respecto a la aplicación de radioterapia son los realizados por Halyard y cols. en el ensayo NCCTG N9831 (318), en el ensayo HERA (320), y en otros trabajos con menor número de pacientes (311).

En nuestro estudio hemos constatado diferencias significativas respecto a la aparición previa de disfunción diastólica en las pacientes con descensos significativos de la fracción de eyección con respecto a las que no los presentaron. De las pacientes con tratamiento adyuvante (grupo B) que presentaron descensos por debajo del 50% de FE se objetivaron un 50% de pacientes con disfunción diastólica antes de la sistólica, respecto al 0,9% de las que no realizaron este descenso. En cuanto a caídas mayores del 10%, la diferencia fue menor pero también significativa (un 15,8% de pacientes con disfunción previa respecto al 5,17% que no tuvieron esa caída). En el grupo de pacientes metastásicas los resultados fueron similares, presentando disfunción diastólica previa un 48% de las pacientes que presentaban valores por debajo del 50%, frente a ninguna paciente que presentase tal descenso de la FE con función diastólica previa normal, y un 24% de las que tuvieron caídas superiores a los 10 puntos respecto al estudio basal, frente al 8,96% de pacientes que no tuvieron estos descensos.

Sin embargo, aunque en nuestro estudio se constata que la disfunción diastólica se produce más precozmente en una mayor proporción de las pacientes que realizan descensos significativos de la fracción de eyección con respecto a los que no los presentaron, la disfunción previa no parece suficiente para constituir un criterio predictivo de una futura alteración de la función sistólica, pues si seleccionamos en ambos grupos sólo a aquellas pacientes con descensos de FE por debajo del 50%, vemos que aproximadamente la mitad de las pacientes hacen disfunción diastólica previa, pero también que la otra mitad no la hacen. A la vista de estos resultados, podríamos concluir que la normalidad en los parámetros de función diastólica podría considerarse como un factor con valor predictivo negativo para la aparición de acontecimientos cardiacos adversos, pero sin embargo la anormalidad de estos factores no parece necesariamente unida a la aparición posterior de disfunción sistólica.

Los resultados obtenidos por diferentes grupos refieren que la aparición de disfunción diastólica puede ocurrir previamente a la aparición de signos clínicos de fallo cardiaco. Un estudio realizado por Tjeerdsma y cols (321) constataba la presencia de una alteración de los parámetros de función diastólica hasta en un 50% de casos en pacientes tratadas con antraciclinas, aún en ausencia de síntomas. Otros estudios, con el realizado por Massing y cols. (322) o por Suzuki y cols. (323) identificaron a la velocidad de llenado máxima (PRF) como uno de los parámetros que se alteraban más precozmente tras la administración de antraciclinas, constatando cambios en este valor tras cuatro semanas post-administración, con escasos o no significativos cambios en la fracción de eyección. En otro trabajo llevado a cabo por Sobić y cols. (324) se observaron resultados equiparables en pacientes tratados con epirubicina.

Sin embargo, otros trabajos muestran que, tras la administración de antraciclinas, se afectan tanto la función diastólica como la sistólica. Así, en un estudio con 60 pacientes tratados con antraciclinas realizado por Cottin y cols. (210), se observó que las funciones sistólica y diastólica se modificaban de forma precoz y simultánea tras la administración del

fármaco, y otro estudio de Lapińska y cols. (325) realizado a 71 pacientes mostró que a los 6 meses tras el tratamiento se produjeron alteraciones en la función diastólica y en los volúmenes ventriculares izquierdos, aunque en ningún caso se registraron síntomas clínicos de disfunción cardíaca. Los síntomas clínicos, podrían, sin embargo, llegar a manifestarse más adelante de lo que alcanzan a reportar estos estudios, pues se ha descrito que los pacientes tratados con antraciclinas pueden llegar a desarrollar síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca años después de finalizar la terapia (326).

Por otra parte, en relación al tratamiento con trastuzumab, la literatura no muestra en este caso claros datos a favor de que la disfunción diastólica actúe como un factor predictor de cardiotoxicidad. En un trabajo llevado a cabo por Cao L. y cols. (212) se analizó el efecto del trastuzumab y la radioterapia concomitante sobre la función cardíaca. Dicho estudio, que incluyó a 40 pacientes tratadas con trastuzumab y sometidas a tratamiento radioterápico adyuvante, observándose una variación más precoz de la función diastólica en 11 pacientes, mientras que la función sistólica se alteró sólo en 2. Los resultados evidenciaron que existía una relación entre la presencia previa de disfunción diastólica y la alteración posterior de la sistólica, sin embargo, este estudio no estableció si esta afectación podría deberse al trastuzumab o a la radioterapia, y tampoco concluye si podría existir una relación entre la disfunción diastólica y el desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca. Otro trabajo llevado a cabo por Reuvekamp y cols. (327) con 77 pacientes tratadas con trastuzumab con control de la función cardíaca por ventriculografía isotópica demostró que la disfunción diastólica aparecía en un elevado porcentaje de las pacientes tratadas con trastuzumab (58%), y también disfunción sistólica (47%), no estableciéndose sin embargo una correlación significativa entre la aparición de disfunción diastólica previamente a la alteración sistólica.

En el presente estudio, nos encontramos con una serie de factores que suponen limitaciones a la hora de realizar el análisis de los datos. Estas limitaciones están relacionadas con características relativas a la población a estudio y con factores técnicos relacionados con la realización de la prueba diagnóstica.

En relación con la muestra de población, la principal limitación de nuestro estudio está condicionada por la poca homogeneidad que muestran las pacientes en cuanto a la terapia recibida y a la variabilidad en la periodicidad y duración de los controles.

Las diferencias en el tratamiento dificultan el extraer conclusiones acerca de los posibles factores que influyen en la aparición de la cardiotoxicidad, ya que existen numerosas diferencias entre las distintas pacientes y esto condicionaría el tener que establecer múltiples grupos demasiado pequeños para su estudio.

Esta variabilidad en el tratamiento es por otro lado inherente a la práctica clínica diaria, ámbito en el cual hemos basado nuestro estudio, y en la que se establece una pauta de tratamiento individualizado a las necesidades de cada paciente y al tipo de tumor a tratar.

El tratamiento empleado a las pacientes ha establecido sin duda también sesgos en cuanto a la selección de pacientes que son remitidas para la realización de pruebas de cardiotoxicidad en nuestro estudio. Se ha realizado seguimiento a un mayor porcentaje de pacientes que han recibido tratamiento con trastuzumab que a las que no lo han recibido, como se refleja en el número de pacientes de nuestro estudio con un tipo inmunohistoquímico

de positividad para HER2, mucho mayor a la proporción de pacientes que con cáncer de mama HER2 positivos en la población general. La duración del tratamiento con trastuzumab, más extendido en el tiempo, ha conllevado además el que se hayan realizado un mayor número de controles en estas pacientes que en las tratadas con antraciclinas u otras terapias.

En el grupo C, el sesgo de selección es probablemente aún mayor que en el grupo B, pues la disparidad de terapias y la duración de las mismas son mucho mayores. En ocasiones estas pacientes eran remitidas para control de la fracción de eyección cuando presentaban algún tipo de sospecha clínica que podía sugerir posibles alteraciones cardiológicas, tales como edad avanzada, astenia previa, o administración previa de varias líneas de tratamiento. La duración de los controles en estas pacientes es muy variable, estando en algunas de ellas limitado a una línea de tratamiento concreta, sin continuar controles posteriores, mientras que en algunos casos, sobre todo aquellas que son positivas en algún momento, se mantuvieron los controles de la fracción de eyección durante periodos más prolongados de tiempo. Este sesgo que hace que se remitan y se realicen más controles a pacientes con algún tipo de riesgo previo influye sin duda en el resultado obtenido acerca de la elevada incidencia de acontecimientos cardiológicos en las pacientes del grupo C. No obstante, este resultado es también indicativo de la prevalencia que puede existir en cuanto a la cardiotoxicidad en el empleo de terapias para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en la práctica clínica habitual, y no acerca del efecto que puede producir una terapia en concreto.

En relación a las limitaciones inherentes a la prueba de la ventriculografía isotópica debemos reseñar como factores más importantes las posibles alteraciones en el marcaje de los hematíes, la presencia de factores que condicionen un menor número de ciclos cardiacos aceptados para el estudio (alteraciones cardiacas tales como las arritmias pueden hacer desestimar un porcentaje elevado de ciclos) o velocidades alteradas del ritmo en la frecuencia cardiaca que pueden distorsionar los resultados de la prueba, sobre todo en el cálculo de los parámetros de función diastólica. No obstante, todas las pruebas fueron sometidas a un análisis de control de calidad y repetidas cuando no se cumplían claramente los requisitos para la valoración de la prueba. Sin embargo, esto no es siempre posible en todos los estudios. Por ello, en pacientes con fibrilación auricular o con algún tipo de alteración del ritmo cardiaco es posible que ocurra una infraestimación de la fracción de eyección.

Asimismo, en la valoración adecuada de los parámetros de función diastólica intervienen factores como la el ritmo cardiaco normal y la aceptación de al menos el 90% de los ciclos cardiacos. Una función sistólica anormal también altera el cálculo de los parámetros de función diastólica por ventriculografía.

Se realizó estudio gammagráfico planar, y no imagen tomográfica (SPECT). La utilidad del estudio planar está más validada para el cálculo de la fracción de eyección que el estudio tomográfico. Además, el menor número de imágenes por ciclo cardiaco que requiere la SPECT lo hace inadecuado para la valoración de la función diastólica. Por el contrario, la SPECT permite el cálculo más preciso de los volúmenes cardiacos, y una mejor reproducción de la fracción de eyección del ventrículo derecho que el estudio planar (203).

Por este motivo, y por la intención de estudiar los parámetros más comúnmente empleados en la práctica clínica para la monitorización de la cardiotoxicidad, se ha realizado el estudio de los parámetros hemodinámicos referentes a la función sistólica y diastólica del

DISCUSIÓN

ventrículo izquierdo. No hemos incluido datos referentes a la función del ventrículo derecho ni otros parámetros que puede proporcionar la ventriculografía tales como la contractilidad segmentaria del ventrículo, o los histogramas de contractilidad y fase derivados del análisis de Fournier.





CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio nos inducen a las siguientes conclusiones:

- La prevalencia global de acontecimientos cardiológicos adversos y de desarrollo de insuficiencia cardiaca fue del 22,6% y 3,4% respectivamente. No se registró ninguna muerte debida a cauda cardiaca.
- La presencia de acontecimientos adversos y de insuficiencia cardiaca fue mayor entre las pacientes con carcinoma metastásico (36,9% y 10,8%) respecto a aquellas con enfermedad locorregional (23,3% y 1,5%).
- La ventriculografía isotópica basal fue patológica en el 1% de las pacientes, lo que motivó un cambio en el tratamiento a seguir desde el inicio del mismo. La alteración de la ventriculografía durante los controles sucesivos determinó la suspensión del tratamiento en un 5,8% de casos, la interrupción temporal en el 8,3% y el control con terapia específica cardiológica en el 2,5%.
- La fracción de eyección y el volumen telediastólico basal se relacionaron con el desarrollo ulterior de insuficiencia cardiaca. Estos dos valores, junto con el PFR basal, se asociaron también al desarrollo de acontecimientos cardiacos adversos.
- Durante el control de las pacientes en tratamiento adyuvante, se establecieron alteraciones de la fracción de eyección en el 84% (15,5% por debajo del 50%), alteraciones del PFR en el 56,20%, del VTD en el 27,1%, del VTS en el 14,73% y del TPRF en el 34,11%. La alteración los cuatro primeros parámetros se correlacionó con la aparición de acontecimientos adversos y con el desarrollo de IC. En las pacientes metastásicas sólo se estableció relación significativa con las alteraciones de la FE y del VTS, pero no con los parámetros de función diastólica.
- Dentro del perfil de riesgo cardiovascular, sólo la edad se relacionó significativamente con un descenso de la fracción de eyección mayor al 10%, y exclusivamente en el grupo de pacientes con cáncer localizado.
- Las terapias conjuntas de antraciclinas y trastuzumab en las pacientes con cáncer inicial se asociaron con descensos de la fracción de eyección mayores al 10%, pero no con la mayor aparición de acontecimientos adversos o insuficiencia cardiaca. En empleo de trastuzumab no presentó relación con la patología cardiaca en las pacientes metastásicas.
- No se constataron efectos nocivos del empleo de radioterapia en la función cardiaca de las pacientes incluidas en el estudio.
- Se apreció disfunción diastólica en el 58,1% de las pacientes en tratamiento adyuvante y en el 39,2% de las metastásicas. En las pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca, se registró disfunción diastólica previa en el 50% de los casos de mujeres con cáncer localizado y en el 40% de las metastásicas.
- La ausencia de disfunción diastólica, más que su presencia, fue el mejor indicador pronóstico para la no aparición de acontecimientos adversos en ambos grupos de pacientes.

CONCLUSIONES

- En las pacientes con descensos de la fracción de eyección por debajo del 50%, se constató la recuperación de la misma en el 80% de las mujeres con cáncer inicial y en el 52% de las metastásicas. Este fenómeno se asoció sobre todo a las terapias que incluyeron el trastuzumab.
- En las pacientes a tratamiento adyuvante, el 93% de los acontecimientos adversos se observaron durante el control de la ventriculografía, siendo el 100% en las metastásicas.
- Por último, señalar que la fracción de eyección, tanto en su valor basal como su variación durante los controles, fue el único parámetro que se relacionó de forma significativa con la aparición de acontecimientos adversos en todos los grupos estudiados, superando al resto de los parámetros hemodinámicos, al perfil de riesgo cardiovascular y al tipo de tratamiento administrado. Consideramos por ello que el control de la cardiotoxicidad mediante la estimación de la fracción de eyección tiene gran importancia en el cáncer de mama.





BIBLIOGRAFÍA



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ren S, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1; 132(5): p. 1133-45.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Online].; 2013 [cited 2015 Jul 01. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Santaballa A. Sociedad Española de Oncología Médica. [Online].; 2015 [cited 2015 Jul 02. Available from: [//www.seom.org](http://www.seom.org).
4. Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V, et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. *BMC Cancer*. 2007 May 8;(7): p. 78.
5. Brody J, Rudel R, Michels K, Moysich K, Bernstein L, Attfield K, et al. Environmental pollutants, diet, physical activity, body size, and breast cancer: where do we stand in research to identify opportunities for prevention? *Cancer*. 2007 Jun 15; 109(12 Suppl): p. 2627-34.
6. Glass A, Lacey J, Carreon , JD , Hoover R. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Aug 1; 99(15): p. 1152-61.
7. MacMahon B. Epidemiology and the causes of breast cancer. *Int J Cancer*. 2006 May 15; 118(10): p. 2373-8.
8. Chlebowski R, Aragaki A, Anderson G. Menopausal Hormone Therapy Influence on Breast Cancer Outcomes in the Women's Health Initiative. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Jul; 13(7): p. 917-24.
9. Oliveira A, JS R, Fletcher J. Tumor suppressor genes in breast cancer: the gatekeepers and the caretakers. *Am J Clin Pathol*. 2005 Dec;(124): p. Suppl:S16-28.
10. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S. WHO classification of tumours of the breast. Cuarta ed. Lyon: IARC press; 2014.
11. Sinna H, Kreipeb H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*. 2013 May; 8(2): p. 149-154.
12. Yang M, Moriya T, Oguma M, De La Cruz C, Endoh M, Ishida T, et al. Microinvasive ductal carcinoma (T1mic) of the breast. The clinicopathological profile and immunohistochemical features of 28 cases. *Pathol Int*. 2003 Jul; 53(7): p. 422-8.

13. Prasad M, Osborne M, Giri D, Hoda S. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathologic profile of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000 Mar; 24(3): p. 422-8.
14. Lucas F, Pérez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*. 1978; 41(4): p. 1595-605.
15. Edge S, Byrd D, Compton C. Part VII Breast. In *AJCC Cancer Staging Manual*. Séptima ed. Chicago: Springer p. 345-376.
16. Chaney A, Pollack A, McNeese M, Zagars G, Pisters P, Pollock R, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 200 Oct 1; 89(7): p. 1502-11.
17. Park Y, Lee S, Cho E, Choi Y, Lee J, Nam S, et al. Clinical relevance of TNM staging system according to breast cancer subtypes. *Ann Oncol*. 2011 Jul; 22(7): p. 1554-60.
18. Orucevic A, Chen J, McLoughlin J, Heidel R, Panella T, Bell J. Is the TNM staging system for breast cancer still relevant in the era of biomarkers and emerging personalized medicine for breast cancer - an institution's 10-year experience. *Breast J*. 2015 Mar-Apr; 21(2): p. 147-54.
19. Bansal C, Pujani M, Sharma K, Srivastava A, Singh U. Grading systems in the cytological diagnosis of breast cancer: a review. *J Cancer Res Ther*. 2014 Oct-Dec 839-45; 10(4).
20. Rakha E, Reis-Filho J, Baehner F, Dabbs D, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010 Jul 30; 12(4): p. 207.
21. Gujam F, Going J, Edwards JMZ, McMillan D. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Feb; 89(2): p. 231-41.
22. Rosen P, Groshen S, Saigo P, Kinne D, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol*. 1989 Sep; 7(9): p. 1239-51.
23. Gujam F, Going J, Mohammed Z, Orange C, Edwards J, McMillan D. Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer. *BMC Cancer*. 2014 Sep 18; 14: p. 676.
24. Butler J, Bretsky S, Menendez-Botet C, Kinne D. Estrogen receptor protein of breast cancer as a predictor of recurrence. *Cancer*. 1985 Mar; 55(6): p. 1178-81.
25. Wilbur D, Willis J, Mooney R, Fallon M, Moynes R, di Sant'Agnese P. Estrogen and progesterone receptor detection in archival formalin-fixed; paraffin-embedded tissue

- from breast carcinoma: a comparison of immunohistochemistry with the dextran-coated charcoal assay. *Mod Pathol.* 1992 Jan; 5(1): p. 79-84.
26. Allred D, Harvey J, Berardo M, Clark G. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol.* 1998 Feb; 11(2): p. 155-68.
 27. Pérez-Sánchez V, Vela T, Mora A. Diagnóstico histopatológico y factores pronósticos en cáncer infiltrante de glándula mamaria. *Cancerología.* 2008; 3: p. 7-17.
 28. Ross J, Fletcher J. HER-2/neu (c-erbB-2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1999; 112(suppl): p. S53-S67.
 29. Milani A, Montemurro F, Gioeni L, Aglietta M, Valabrega G. Role of trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2010 Nov 24; 2: p. 93-109.
 30. Eccles S. The role of c-erbB-2/HER2/neu in breast cancer progression and metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2001 Oct; 6(4): p. 393-406.
 31. Paterson M, Dietrich K, Danyluk J, Paterson A, Lees A, Jamil N, et al. Correlation between c-erbB-2 amplification and risk of recurrent disease in node-negative breast cancer. *Cancer Res.* 1991 Jan 15; 51(2): p. 556-67.
 32. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, Hirota T, Tsugane S, Yamamoto H, et al. Correlations between long-term survival in breast cancer patients and amplification of two putative oncogene-coamplification units:hst-1/int-2 and c-erbB-2/ear1. *Cancer Res.* 1989 Jun 1; 49(11): p. 30104-8.
 33. Wright C, Angus B, Nicholson S, Sainsbury J, Cairns J, Gullick W, et al. Expression of c-erbB-2 oncoprotein: a prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res.* 1989 Apr 15; 49(8): p. 2087-90.
 34. Pinto A, André S, Pereira T, Nóbrega S, Soares J. C-erbB-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol.* 2001 Apr; 12(4): p. 525-33.
 35. Yu D, Hung M. Role of erbB2 in breast cancer chemosensitivity. *Bioessays.* 2000 Jul; 22(7): p. 673-80.
 36. Tsuda H. HER-2 (c-erbB-2) test Update: Present status and problems. *Breast Cancer.* 2006; 13(3): p. 236-248.
 37. Davoli A, Hocevar B, Brown T. Progression and treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Mar; 65(4): p. 611-23.

38. Kim K, Lee K, Kim T, Chun Y, Lee T, Park H. Ki-67 as a predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2014 Mar; 17(1): p. 40-6.
39. Dettmar P, Harbeck N, Thomssen C, Pache L, Ziffer P, Fizi K, et al. Prognostic impact of proliferation-associated factors MIB1 (Ki-67) and S-phase in node-negative breast cancer. *Br J Cancer*. 1997; 75(10): p. 1525-33.
40. Nakagomi H, Miyake T, Hada M, Hagiwara J, Furuya K, Muto S, et al. Prognostic and Therapeutic Implications of the MIB-1 Labeling Index in Breast Cancer. *Breast Cancer*. 1998 Jul 25; 5(3): p. 255-59.
41. Urruticoechea A, Smith I, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1; 23(28): p. 7212-20.
42. Perou C, Sørlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17; 406(6797): p. 747-52.
43. Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep; 24(9): p. 2206-23.
44. Ahn H, Jung S, Kim T, Oh M, Yoon H. Differences in Clinical Outcomes between Luminal A and B Type Breast Cancers according to the St. Gallen Consensus 2013. *J Breast Cancer*. 2015 Jun; 18(2): p. 149-59.
45. Braun L, Mietzsch F, Seibold P, Schneeweiss A, Schirmacher P, Chang-Claude J, et al. Intrinsic breast cancer subtypes defined by estrogen receptor signalling-prognostic relevance of progesterone receptor loss. *Mod Pathol*. 2013 Sep; 26(9): p. 1161-71.
46. Jung H, Park Y, Kim M, Kim S, Chang W, Choi M, et al. Prognostic relevance of biological subtype overrides that of TNM staging in breast cancer: discordance between stage and biology. *Tumour Biol*. 2015 Feb; 36(2): p. 1073-9.
47. Moureau-Zabotto L, Bouchet C, Cesari D, Uzan S, Lefranc J, Antoine M, et al. Combined flow cytometry determination of S-phase fraction and DNA ploidy is an independent prognostic factor in node-negative invasive breast carcinoma: analysis of a series of 271 patients with stage I and II breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 May 61-71; 91(1).
48. Isola J, Visakorpi T, Holli K, Kallioniemi O. Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Jul 15; 84(14): p. 1109-14.

49. Kovach J, Hartmann A, Blaszyk H, Cunningham J, Schaid D, Sommer S. Mutation detection by highly sensitive methods indicates that p53 gene mutations in breast cancer can have important prognostic value. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Feb 6; 93(3): p. 1093-6.
50. Radha RP, Krishnaswamy B. Histopathology and Prognostic Indices of Carcinoma Breast with Special Reference to p53 Marker. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jul; 8(7): p. FC04-FC08.
51. Sundlad A, Ahn C, Battifora H. Immunohistochemical detection of bcl-2 and MIB-1/Ki-67 in breast cancer: retrospective analysis of 238 cases. *Medicina (B Aires)*. 1996; 56(3): p. 252-8.
52. Lacroix M, Toillon R, Leclercq G. p53 and breast cancer, an update. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Jun; 13(2): p. 293-325.
53. Alsabeh R, Wilson C, Ahn C, Vasef M, Battifora H. Expression of bcl-2 by breast cancer: a possible diagnostic application. *Mod Pathol*. 1996 Apr; 9(4): p. 439-44.
54. Ruibal A, Garrido M, JI A. La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en carcinomas mamarios hormonoindependientes. *Rev Esp Med Nucl*. 2006; 25: p. 15-9.
55. Gasparini G, Boracchi P, Bevilacqua P, Mezzetti M, Pozza F, Weidner N. A multiparametric study on the prognostic value of epidermal growth factor receptor in operable breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 1994 Jan; 29(1): p. 59-71.
56. Toi M, Tominaga T, Osaki A, Toge T. Role of epidermal growth factor receptor expression in primary breast cancer: results of a biochemical study and an immunocytochemical study. *Breast Cancer Res Treat*. 1994 Jan; 29(1): p. 51-8.
57. Hortobagyi G. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia*. 2015 Mar; 17(3): p. 279-88.
58. González-Angulo A, Blumenschein G. Defining biomarkers to predict sensitivity to PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013 Jun; 39(4): p. 313-20.
59. Sánchez-Salmón A, Argibay S, Arias J, Ruibal A. Cytosolic pS2 levels and cellular proliferation in ER-positive and PgR-positive infiltrating ductal carcinomas of the breast. *Rev Esp Med Nucl*. 2005 May-Jun; 24(3): p. 185-90.
60. Ruibal A, Arias J, Lapeña G, García Díez S, Tejerina A. Cytosolic concentrations of cathepsin D in 88 infiltrating ductal breast carcinomas having negative estrogen and progesterone receptors. Correlation with other clinical and biological parameters. *Rev Esp Med Nucl*. 2001 Jun; 20(4): p. 332-3.

61. Vignon F, Capony F, Chambon M, Freiss G, Garcia M, Rochefort H. Autocrine growth stimulation of the MCF 7 breast cancer cells by the estrogen-regulated 52 K protein. *Endocrinology*. 1986 Apr; 118(4): p. 1537-45.
62. González-Sistal A, Arias J, Ruibal A. CA 15-3 serum levels in patients with ductal breast carcinoma: relationship with clinicopathological parameters and tumor markers. *Int J Biol Markers*. 2012 Jan-Mar; 27(1): p. 47-52.
63. Ruibal A, Sánchez Salmón A, Garrido M, Bogdan Ciobotaru A, Arias J. Preoperative CA15.3 serum levels and cellular proliferation in patients having infiltrating ductal carcinomas of the breast. *Rev Esp Med Nucl*. 2007 Nov-Dec; 26(6): p. 367-71.
64. Le Du F, Ueno N, Gonzalez-Angulo A. Breast Cancer Biomarkers: Utility in Clinical Practice. *Curr Breast Cancer Rep*. 2013 Dec; 5(4).
65. NIH National Cancer Institute. [Online].; 2015 [cited 2015 Jul 01. Available from: http://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#section/_185.
66. Franceschini G, Sanchez A, Di Leone A, Magno S, Moschella F, Accetta C, et al. Update on the surgical management of breast cancer. *Ann Ital Chir*. 2015 Feb 20; 86: p. 89-99.
67. McCahill L, Single R, Aiello-Bowles E, Feigelson H, James T, Barney T, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery. *JAMA*. 2012; 307: p. 467-75.
68. Houssami N, Macaskill P, Marinovich M, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar; 21(3): p. 717-30.
69. Prat A, Parker J, Fan C, Perou C. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Aug; 135(1): p. 301-6.
70. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer C, Greil R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive; HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 Mar; 24(3): p. 640-7.
71. Maass N, Schütz F, Fasching P, Fehm T, Janni W, Kümmel S, et al. Breast Cancer Update 2014 – Focus on the Patient and the Tumour. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Feb; 75(2): p. 170-182.
72. Kim T, Giuliano A, Lyman G. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006 Jan 1; 106(1): p. 4-16.

73. van der Ploeg I, Nieweg O, van Rijk M, Valdés Olmos R, Kroon B. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Dec; 34(12): p. 1277-84.
74. Krag D, Anderson S, Julian T, Brown A, Harlow S, Costantino J, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Oct; 11(10): p. 927-33.
75. Galimberti V, Cole B, Zurrada S, Viale G, Luini A, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Apr; 14(4): p. 297-305.
76. Solá M, Alberro J, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jan; 20(1): p. 120-7.
77. Giuliano A, McCall L, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, AM L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010 Sep; 252(3): p. 426-32.
78. Boughey J, Suman V, Mittendorf E, Ahrendt G, Wilke L, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct; 310(14): p. 1455-61.
79. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective; multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013 Jun; 14(7): p. 609-18.
80. Gucalp A, Gupta G, Pilewskie M, Sutton E, Norton L. Advances in managing breast cancer: a clinical update. *F1000Prime Reports*. 2014; 6: p. 66.
81. Maass N, Schütz F, Fasching P, Fehm T, Janni W, Kümmel S, et al. Breast Cancer Update 2014 - Focus on the Patient and the Tumour. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Feb; 75(2): p. 170-182.
82. Group (EBCTC, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast

- cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10;801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12; 378(9804): p. 1707-16.
83. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med*. 1997 Oct 2; 337(14): p. 949-55.
84. Hughes K, Schnaper L, Bellon J, Cirincione C, Berry D, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1; 31(19): p. 2382-7.
85. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2015. Breast Cancer. BINV-K. [Online].; 2015 [cited 2015 Jul 5. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
86. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2015. Breast Cancer. BINV-N. [Online].; 2015 [cited 2015 Jul 20. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
87. Canessa J, Massardo , Abarzua E. Evaluación de la toxicidad miocárdica por drogas. *Alasbimn Journal*. 2004 Apr; 6(24).
88. Black D, Livingston R. Antineoplastic drugs in 1990. A review (Part II). *Drugs*. 1990 May; 39(5): p. 652-73.
89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998 Sep 19; 352(9132): p. 930-42.
90. Box V. The intercalation of DNA double helices with doxorubicin and nogalamycin. *J Mol Graph Model*. 2007 Jul; 26(1): p. 14-9.
91. Swift L, Rephaeli A, Nudelman A, Phillips D, Cutts S. Swift, LP; Rephaeli, A; Nudelman, A; Phillips, DR; Cutts, SM. Doxorubicin-DNA adducts induce a non-topoisomerase II-mediated form of cell death. 2006 May 1; 66(9): p. 4863-71.
92. BC Cancer Agency Drug Manual: Doxorubicin. [Online].; Última revisión Apr 2015 [cited 2015 Jul 19. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Doxorubicin_monograph_1Apr2015.pdf.
93. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004 Jun; 56(2): p. 185-229.

94. Gewirtz D. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol.* 1999 Apr 1; 57(7): p. 727-41.
95. Brambilla C, Rossi A, Bonfante V, Ferrari L, Villani F, Crippa F, et al. Phase II study of doxorubicin versus epirubicin in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 1986 Feb; 70(2): p. 261-6.
96. Kaklamani V, Gradishar W. Epirubicin versus doxorubicin: which is the anthracycline of choice for the treatment of breast cancer? *Clin Breast Cancer.* 2003; 4(Suppl 1): p. S26-33.
97. Hortobagyi G, Yap H, Kau S, Fraschini G, Ewer M, Chawla S, et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 1989 Feb; 12(1): p. 57-62.
98. Smith L, Cornelius V, Plummer C, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010 Jun 29; 10: p. 337.
99. Bayraktar S, González-Angulo A, Lei X, Buzdar A, Valero V, Melhem-Bertrandt A, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy with trastuzumab concurrent with anthracycline- and nonanthracycline-based regimens for HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2012 May 1; 118(9): p. 2385-93.
100. Levine M, Bramwell V, Pritchard K, Norris B, Shepherd L, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide; epirubicin; and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide; methotrexate; and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Aug; 16(8): p. 2651-8.
101. Citron M, Berry D, Cirincione C, Hudis C, Winer E, Gradishar W, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15; 21(8): p. 1431-9.
102. Greene J, Hennessy B. The role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J Oncol Pharm Pract.* 2015 Jun; 21(3): p. 201-12.
103. Tolaney S, Barry W, Dang C, Yardley D, Moy B, Marcom P, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative; HER2-positive breast cancer. *N Eng j Med.* 2015 Jan 8; 372(2): p. 134-41.
104. Miolo G, Muraro E, Martorelli D, Lombardi D, Scalone S, Spazzapan S, et al. Anthracycline-free neoadjuvant therapy induces pathological complete responses by

- exploiting immune proficiency in HER2+ breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014 Dec 15; 14: p. 954.
105. Emadi A, Jones R, Brodsky R. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Nov; 6(11): p. 638-47.
106. Longley D, Harkin D, Johnston P. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003 May; 3(5): p. 330-8.
107. Scartozzi M, Maccaroni E, Giampieri R, Pistelli M, Bittoni A, Del Prete M, et al. 5-Fluorouracil pharmacogenomics: still rocking after all these years? *Pharmacogenomics*. 2011 Feb; 12(2): p. 251-65.
108. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr; 4(4): p. 253-65.
109. Gligorov JL. Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences. *Oncologist*. 2004; 9(Suppl 2): p. 3-8.
110. McGrogan B, Gilmartin B, Carney D, McCann A. Taxanes; microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Apr; 1785(2): p. 96-132.
111. Huizing M, Misser V, Pieters R, ten Bokkel Huinink W, Veenhof C, Vermorken J, et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest*. 1995; 13(4): p. 381-404.
112. Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, Blum J, Vukelja S, McIntyre K, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10; 27(8): p. 1177-83.
113. Bulent Akinci M, Algin E, Inal A, Odabas H, Berk V, Coskun U, et al. Sequential adjuvant docetaxel and anthracycline chemotherapy for node positive breast cancers: a retrospective study. *J BUON*. 2013 Apr-Jun; 18(2): p. 314-20.
114. Burris H. Docetaxel (Taxotere) plus trastuzumab (Herceptin) in breast cancer. *Semin Oncol*. 2001 Feb; 28(1 Suppl 3): p. 38-44.
115. Sato N, Sano M, Tabei T, Asaga T, Ando J, Fujii H, et al. Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter; phase-II study. *Breast Cancer*. 2006; 13(2): p. 166-71.
116. Gianni L, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: synergism with trastuzumab and taxanes. *Cardiovasc Toxicol*. 2007; 7(2): p. 67-71.

117. Verdier-Pinard P, Wang F, Burd B, Angeletti R, Horwitz S, Orr G. Direct analysis of tubulin expression in cancer cell lines by electrospray ionization mass spectrometry. *Biochemistry*. 2003 Oct 21; 42(41): p. 12019-27.
118. Huzil J, Chen K, Kurgan L, Tuszynski J. The roles of beta-tubulin mutations and isotype expression in acquired drug resistance. *Cancer Inform*. 2007 Apr 27; 3: p. 159-81.
119. Arpino G, Gutierrez C, Weiss H, Rimawi M, Massarweh S, Bharwani L, et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 2; 99(9): p. 694-705.
120. Rosen L, Ashurst H, Chap L. Targeting signal transduction pathways in metastatic breast cancer: a comprehensive review. *Oncologist*. 2010; 15(3): p. 216-35.
121. Jones K, Buzdar A. Evolving novel anti-HER2 strategies. *Lancet Oncol*. 2009 Dec; 10(12): p. 1179-1187.
122. Wolff A, Hammond M, Schwartz J, Hagerty K, Allred D, Cote R, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 1; 25(1): p. 118-45.
123. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9; 235(4785): p. 177-82.
124. Witton C, Reeves J, Going J, Cooke T, Bartlett J. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol*. 2003 Jul; 200(3): p. 290-7.
125. Ross J, Slodkowska E, Symmans W, Pusztai L, Ravdin P, Hortobagyi G. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009 Apr; 14(4): p. 320-68.
126. Cho H, Mason K, Ramyar K, Stanley A, Gabelli S, Denney D, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003 Feb 13; 421(6924): p. 756-60.
127. Slamon 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 Eng J Med*. 2001 Mar 15; 344(11): p. 783-92.
128. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic

- breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1; 23(19): p. 4265-74.
129. Cobleigh M, Vogel C, Tripathy D, Robert N, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999 Sep; 17(9): p. 2639-48.
130. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh F, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20; 27(12): p. 1999-2006.
131. Marcom P, Isaacs C, Harris L, Wong Z, Kommarreddy A, Novielli N, et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Mar; 102(1): p. 43-9.
132. Kunisue H, Kurebayashi J, Otsuki T, Tang C, Kurosumi M, Yamamoto S, et al. Anti-HER2 antibody enhances the growth inhibitory effect of anti-oestrogen on breast cancer cells expressing both oestrogen receptors and HER2. *Br J Cancer*. 2000 Jan; 82(1): p. 46-51.
133. Kaufman B, Mackey J, Clemens M, Bapsy P, Vaid A, Wardley A, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive; hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20; 27(33): p. 5529-37.
134. Riemsma R, Forbes C, Amonkar M, Lykopoulos K, Diaz J, Kleijnen J, et al. Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive(HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer(MBC). *Curr Med Res Opin*. 2012 Aug; 28(8): p. 1263-79.
135. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised; open-label; multicentre; phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Feb 18; 379(9816): p. 633-40.
136. Zhang X, Zhang X, Zhang T, Yu F, Wei X, Li Y, et al. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2014 Aug 28; 14: p. 625.

137. Gelmon K, Boyle F, Kaufman B, Huntsman D, Manikhas A, Di Leo A, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol*. 2015 May 10; 33(14): p. 1574-83.
138. Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, Bozovic I, Saini K, Sotiriou C, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 Feb; 24(2): p. 273-82.
139. Baselga J, Cortés J, Kim S, Im S, Hegg R, Im Y, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Eng J Med*. 2012 Jan 12; 366(2): p. 109-19.
140. Gianni L, Romieu G, Lichinitser M, Serrano S, Mansutti M, Pivot X, et al. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10; 31(14): p. 1719-25.
141. Hurvitz S, Dirix L, Kocsis J, Bianchi G, Lu J, Vinholes J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 20; 31(9): p. 1157-63.
142. Peddi P, Hurvitz S. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Sep; 6(5): p. 202-9.
143. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med*. 2012 Nov 8; 367(19): p. 1783-91.
144. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2015. Breast Cancer. BINV-J. [Online].; 2015 [cited 2015 Jul 20. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
145. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*. 2003 Jan 25; 361(9354): p. 296-300.
146. Vogel V. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Jan; 9(1): p. 51-60.
147. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex; Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update ana. *Cancer*. 2003 Nov 1; 98(9): p. 1802-10.

148. Mokbel K. The evolving role of aromatase inhibitors in breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2002 Oct; 7(5): p. 279-83.
149. Kelly CBA. Aromatase inhibitors in premenopausal breast cancer. *Lancet Oncol*. 2012 Apr; 13(4): p. 320-1.
150. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. 2010 Dec; 11(12): p. 1135-41.
151. Guo S, Wong S. Cardiovascular Toxicities from Systemic Breast Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2014 Dec; 4: p. 346.
152. Peruzzi M, Palazzoni G, Biondi-Zoccai G, Lotrionte M. Cardiotoxicity due to chemotherapy for breast cancer: the dark side of the moon. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2015 Jan; 15(1): p. 61-2.
153. Shan K, Lincoff A, Young J. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 1; 125(1): p. 47-58.
154. Steinherz L, Steinherz P, Tan C, Heller G, Murphy M. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991 Sep 25; 266(12): p. 1672-7.
155. Von Hoff D, Layard M, Basa P, Davis HJ, Von Hoff A, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979 Nov; 91(5): p. 710-7.
156. Swain S, Whaley F, Ewer M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003 Jun 1; 97(11): p. 2869-79.
157. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen B, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Nov; 16(11): p. 3502-8.
158. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen P. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Aug 6; 100(15): p. 1058-67.
159. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 2013 Dec 15; 112(12): p. 1980-4.
160. Simunek T, Sterba M, Popelova O, Adamcova M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*. 2009 Jan-Feb; 61(1): p. 154-71.

161. Myers C, Bonow R, Palmeri S, Jenkins J, Corden B, Locker G, et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol*. 1983 Mar; 10(1 Suppl 1): p. 53-5.
162. Hasinoff B, Patel D, Wu X. The oral iron chelator ICL670A (deferasirox) does not protect myocytes against doxorubicin. *Free Radic Biol Med*. 2003 Dec 1; 35(11): p. 1469-79.
163. Rouault T. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol*. 2006 Aug; 2(8): p. 406-14.
164. Recalcati S, Minotti G, Cairo G. Iron regulatory proteins: from molecular mechanisms to drug development. *Antioxid Redox Signal*. 2010 Nov 15; 13(10): p. 1593-616.
165. Cairo G, Recalcati S. Iron-regulatory proteins: molecular biology and pathophysiological implications. *Expert Rev Mol Med*. 2007 Dec 5; 9(33): p. 1-13.
166. Minotti G, Ronchi R, Salvatorelli E, Menna P, Cairo G. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. *Cancer Res*. 2001 Dec 1; 61(23): p. 8422-8.
167. Kusuoka H, Futaki S, Koretsune Y, Kitabatake A, Suga H, Kamada T, et al. Alterations of intracellular calcium homeostasis and myocardial energetics in acute adriamycin-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991 Sep; 18(3): p. 437-44.
168. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu L, Lyu Y, Liu L, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012 Nov; 18(11): p. 1639-42.
169. Romond E, Perez E, Bryant J, Suman V, Geyer CJ, Davidson N, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med*. 2005 Oct 20; 353(16): p. 1673-84.
170. de Azambuja E, Procter M, van Veldhuisen D, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014 Jul 10; 32(20): p. 2159-65.
171. Viani G, Afonso S, Stefano E, De Fendi L, Soares F. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007 Aug 8; 7: p. 153.
172. Russell S, Blackwell K, Lawrence J, Pippen JJ, Roe M, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of

- cardiac data from the NSABP Project B-31 and the NCCT Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 20; 28(21): p. 3516-21.
173. Ewer M, Lippman S. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005 May 1; 23(13): p. 2900-2.
174. Ewer M, Vooletich M, Durand J, Woods M, Davis J, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1; 23(31): p. 7820-6.
175. Crone S, Zhao Y, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002 May; 8(5): p. 459-65.
176. De Keulenaer G, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res*. 2010 Jan 8; 106(1): p. 35-46.
177. Negro A, Brar B, Lee K. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: p. 1-12.
178. Perez E, Koehler M, Byrne J, Preston A, Rappold E, Ewer M. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *May Clin Proc*. 2008 Jun; 83(6): p. 679-86.
179. Geyer C, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu C, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355(26): p. 2733-43.
180. Swain S, Ewer M, Cortés J, Amadori D, Miles D, Knott A, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized; double-blind; placebo-controlled phase III study. *Oncologist*. 2013; 18(3): p. 257-64.
181. Mills B, Roberts R. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a report of two cases and review of the English literature. *Cancer*. 1979 Jun; 43(6): p. 2223-6.
182. Fraiser L, Kanekal S, Kehrer J. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a report of two cases and review of the English literature. *Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem*. 1991 Nov; 42(5): p. 781-95.
183. Nishikawa T, Miyahara E, Kurauchi K, Watanabe E, Ikawa K, Asaba K, et al. Mechanisms of Fatal Cardiotoxicity following High-Dose Cyclophosphamide Therapy and a Method for Its Prevention. *PLoS One*. 2015 Jun 26; 10(6): p. e0131394.

184. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med*. 2011 Oct 6; 365(14): p. 1273-83.
185. Fontanella C, Aita M, Cinausero M, Aprile G, Baldin M, Dusi V, et al. Capecitabine-induced cardiotoxicity: more evidence or clinical approaches to protect the patients' heart? *Onco Targets Ther*. 2014 Sep 29; 7: p. 1783-91.
186. Shoemaker L, Arora U, Rocha-Lima C. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control*. 2004 Jan-Feb; 11(1): p. 46-9.
187. Cortes J, Calvo V, Ramírez-Merino N, O'Shaughnessy J, Brufsky A, Robert N, et al. Adverse events risk associated with bevacizumab addition to breast cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012 May; 23(5): p. 1130-7.
188. Hood J, Meininger C, Ziche M, Granger H. VEGF upregulates eNOS message; protein; and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol*. 1998 Mar; 274(3 Pt 2): p. H1054-8.
189. Robert N, Vogel C, Henderson I, Sparano J, Moore M, Silverman P, et al. The role of the liposomal anthracyclines and other systemic therapies in the management of advanced breast cancer. *Semin Oncol*. 2004 Dec; 31(6 Suppl 13): p. 106-46.
190. Poletti P, Bettini A, Caremoli E, Labianca R, Tondini C. Liposomal-encapsulated doxorubicin (Myocet; D-99) and vinorelbine in previously treated metastatic breast cancer patients: a feasibility study. *Tumori*. 2008 Sep-Oct; 94(5): p. 686-90.
191. O'Brien M, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2004 Mar; 15(3): p. 440-9.
192. Blum R. Clinical status and optimal use of the cardioprotectant, dexrazoxane. *Oncology (Williston Park)*. 1997 Nov; 11(11): p. 1669-77.
193. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport B, Stahalova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006 Apr; 17(4): p. 614-22.
194. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996 Dec; 14(12): p. 3112-20.

- 195.Vejpongsa P, Yeh E. Topoisomerase 2 β : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Jan; 95(1): p. 45-52.
- 196.Swain S, Whaley F, Gerber M, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Apr; 15(4): p. 1318-32.
- 197.Seymour L, Bramwell V, Moran L. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. The Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control.* 1999 Apr; 3(2): p. 145-59.
- 198.Jones R. Utility of dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 Nov; 6(10): p. 1311-7.
- 199.Alexander J, Dainiak N, Berger H, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med.* 1979 Feb 8; 300(6): p. 278-83.
- 200.Jensen B, Skovsgaard T, Nielsen S. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002 May; 13(5): p. 699-709.
- 201.Klocke F, Baird M, Lorell B, Bateman T, Messer J, Berman D, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelin. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct 1; 42(7): p. 1318-33.
- 202.Hunt S, Abraham W, Chin M, Feldman A, Francis G, Ganiats T, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: develop. *Circulation.* 2009 Apr 14; 119(14): p. e391-479.
- 203.Hesse B, Lindhardt T, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bax J, et al. EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Apr; 35(4): p. 851-85.
- 204.Frans J, Wackers T, Soufer R, Zaret B. Nuclear cardiology. In Braunwald E, editor. *Braunwald E. Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: W. B. Saunders; 1997. p. 273-316.
- 205.Schwartz R, McKenzie W, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin

- therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med.* 1987 Jun; 82(6): p. 1109-18.
206. Jiji R, Kramer C, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol.* 2012 Apr; 19(2): p. 277-88.
207. Genentech, Inc. Roche Group. Herceptin® (trastuzumab) Highlights of prescribing information. [Online].; 2015 [cited 2015 Oct 1. Available from: http://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf.
208. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri M, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy; targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct; 23(Suppl 7): p. vii155-66.
209. Pelikan P, Weisfeldt M, Jacobus W, Miceli M, Bulkley B, Gerstenblith G. Acute doxorubicin cardiotoxicity: functional; metabolic, and morphologic alterations in the isolated, perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986 Sep-Oct; 8(5): p. 1058-66.
210. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing J, et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *Br Heart J.* 1995 Jan; 73(1): p. 61-4.
211. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Dec; 130(3): p. 845-54.
212. Cao L, Cai G, Chang C, Miao A, Yu X, Yang Z, et al. Diastolic Dysfunction Occurs Early in HER2-Positive Breast Cancer Patients Treated Concurrently With Radiation Therapy and Trastuzumab. *Oncologist.* 2015; 20(6): p. 605-14.
213. Cardinale D, Sandri M, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Aug; 36(2): p. 517-22.
214. Sandri M, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem.* 2005 Aug; 51(8): p. 1405-10.
215. Altena R, Perik P, van Veldhuisen D, de Vries E, Gietema J. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009 Apr; 10(4): p. 391-9.
216. Sipola P, Vanninen E, Jantunen E, Nousiainen T, Kiviniemi M, Hartikainen J, et al. A prospective comparison of cardiac magnetic resonance imaging and radionuclide

- ventriculography in the assessment of cardiac function in patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Nucl Med Commun.* 2012 Jan; 33(1): p. 51-9.
- 217.Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Comparison of echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. *J Intern Med.* 2001 Apr; 249(4): p. 297-303.
- 218.Mitani I, Jain D, Joska T, Burtness B, Zaret B. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era. *J Nucl Cardiol.* 2003 Mar-Apr; 10(2): p. 132-9.
- 219.van Royen N, Jaffe C, Krumholz H, Johnson K, Lynch P, Natale D, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol.* 1996 Apr 15; 77(10): p. 843-50.
- 220.Godkar D, Bachu K, Dave B, Megna R, Niranjana S, Khanna A. Comparison and correlation of invasive and noninvasive methods of ejection fraction measurement. *J Natl Med Assoc.* 2007 Nov; 99(11): p. 1227-8, 1231-4.
- 221.Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20; 28(21): p. 3429-36.
- 222.Campos L, Serena A. Ventriculogramografía en primer paso y ventriculogramografía en equilibrio. In Campos L, Serena A, editors. *Procedimientos en Medicina Nuclear Clínica.* Vigo; 2000. p. 33-56.
- 223.Gerson M, Rohe R. Radionuclide ventriculography: Left ventricular volumes and pressure-volume relations. In MC G. *Cardiac Nuclear Medicine.* New York: McGraw-Hill; 1997. p. 347-348.
- 224.Jain K, Casper E, Geller N, Hakes T, Kaufman R, Currie V, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1985 Jun; 3(6): p. 818-26.
- 225.Wackers F. Equilibrium Radionuclide Angiocardiology. In Gerson M. *Cardiac Nuclear Medicine.* New York: McGraw-Hill; 1997. p. 315-346.
- 226.Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother.* 2008 Jan; 42(1): p. 99-104.
- 227.Fatima N, Zaman M, Hashmi A, Kamal S, Hameed A. Assessing adriamycin-induced early cardiotoxicity by estimating left ventricular ejection fraction using technetium-

- 99m multiple-gated acquisition scan and echocardiography. *Nucl Med Commun*. 2011 Mar; 32(5): p. 381-5.
228. Corapçıoğlu F, Sarper N, Berk F, Sahin T, Zengin E, Demir H. Evaluation of anthracycline-induced early left ventricular dysfunction in children with cancer: a comparative study with echocardiography and multigated radionuclide angiography. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Jan-Feb; 23(1): p. 71-80.
229. Wang J, Khoury D, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh S. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation*. 2007 Mar 20; 115(11): p. 1376-83.
230. Nagy A, Tolnay E, Nagykálnai T, Forster T. Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma*. 2006; 53(6): p. 551-7.
231. Gulati G, Zhang K, Scherrer-Crosbie M, Ky B. Cancer and cardiovascular disease: the use of novel echocardiography measures to predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer treated with anthracyclines and trastuzumab. *urr Heart Fail Rep*. 2014 Dec; 11(4): p. 366-73.
232. Stoodley P, Richards D, Boyd A, Hui R, Harnett P, Meikle S, et al. Left ventricular systolic function in HER2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer*. 2013 Nov; 49(16): p. 3396-403.
233. Negishi K, Negishi T, Hare J, Haluska B, Plana J, Marwick T. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 May; 26(5): p. 493-8.
234. Karamitsos T, Francis J, Myerson S, Selvanayagam J, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 6; 54(15): p. 1407-24.
235. Valdés Olmos R, ten Bokkel Huinink W, ten Hoeve R, van Tinteren H, Bruning P, van Vlies B, et al. Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by [¹²³I]metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Eur J Cancer*. 1995; 31A(1): p. 26-31.
236. Carrió I, Estorch M, Berná L, López-Pousa J, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J Nucl Med*. 1995 Nov; 36(11): p. 2044-9.
237. Bulten B, Verberne H, Bellersen L, Oyen W, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis A, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced

- cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015 Sep 23; [Epub ahead of print].
- 238.de Korte M, de Vries E, Lub-de Hooge M, Jager P, Gietema J, van der Graaf W, et al. ¹¹¹Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007 Sep; 43(14): p. 2046-51.
- 239.Behr T, Béhé M, Wörmann B. Trastuzumab and breast cancer. *N Eng J Med*. 2001 Sep 27; 345(13): p. 995-6.
- 240.Gaykema S, de Jong J, Perik P, Brouwers A, Schröder C, Oude Munnink T, et al. (111)In-trastuzumab scintigraphy in HER2-positive metastatic breast cancer patients remains feasible during trastuzumab treatment. *Mol Imaging*. 2014; 13.
- 241.Perik P, Lub-De Hooge M, Gietema J, van der Graaf W, de Korte M, Jonkman S, et al. Indium-111-labeled trastuzumab scintigraphy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 May 20; 24(15): p. 2276-82.
- 242.Bennink R, van den Hoff M, van Hemert F, de Bruin K, Spijkerboer A, Vanderheyden J, et al. Annexin V imaging of acute doxorubicin cardiotoxicity (apoptosis) in rats. *J Nucl Med*. 2004 May; 45(5): p. 842-8.
- 243.Panjrath G, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *J Nucl Cardiol*. 2006 May-Jun; 13(3): p. 415-26.
- 244.Saito K, Takeda K, Imanaka-Yoshida K, Imai H, Sekine T, Kamikura Y. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings. *Ann Nucl Med*. 2003 Sep; 17(6): p. 481-8.
- 245.Saito K, Takeda K, Okamoto S, Okamoto R, Makino K, Tameda Y, et al. Detection of doxorubicin cardiotoxicity by using iodine-123 BMIPP early dynamic SPECT: quantitative evaluation of early abnormality of fatty acid metabolism with the Rutland method. *J Nucl Cardiol*. 2000 Nov-Dec; 7(6): p. 553-61.
- 246.Langer O, Halldin C. PET and SPET tracers for mapping the cardiac nervous system. *Eur J Nucl Mol Imaging*. 2002 Mar; 29(3): p. 416-34.
- 247.Vesalainen R, Pietilä M, Tahvanainen K, Jartti T, Teräs M, Någren K, et al. Cardiac positron emission tomography imaging with [¹¹C]hydroxyephedrine, a specific tracer for sympathetic nerve endings, and its functional correlates in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1999 Sep 1; 84(5): p. 568-74.

248. D'Amore C, Gargiulo P, Paolillo S, Pellegrino A, Formisano T, Mariniello A, et al. Nuclear imaging in detection and monitoring of cardiotoxicity. *World J Radiol.* 2014 Jul 28; 6(7): p. 486-92.
249. Wolff A, Hammond M, Hicks D, Dowsett M, McShane L, Allison K, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1; 31(31).
250. Cheang M, Chia S, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20; 101(10).
251. Goldhirsch A, Wood W, Coates A, Gelber R, Thürlimann B, Senn H. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug; 22(8).
252. Marques de Sá J. Non-parametric test of hypotheses. In Marques de Sá J. *Applied statistics using SPSS, STATISTICA and MATLAB.*: Springer; 2003. p. 141.
253. Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005 Nov; 6(11): p. 886-98.
254. Puig-Vives M, Sánchez M, Sánchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immunohistochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep; 130(3): p. 609-14.
255. Kohler B, Sherman R, Howlader N, Jemal A, Ryerson A, Henry K, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer; 1975-2011; Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Mar 30; 107(6).
256. Kumar N, Patni P, Agarwal A, Khan M, Parashar N. Prevalence of molecular subtypes of invasive breast cancer: A retrospective study. *Med J Armed Forces India.* 2015 Jul; 71(3): p. 254-8.
257. Sampson C. Complications and difficulties in radiolabelling blood cells: a review. *Nucl Med Commun.* 1996 Aug; 17(8): p. 648-58.
258. Pfisterer M, Battler A, Zaret B. Range of normal values for left and right ventricular ejection fraction at rest and during exercise assessed by radionuclide angiocardiology. *Eur Heart J.* 1985 Aug; 6(8): p. 647-55.

259. Ewer M, Lenihan D. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10; 26(8): p. 1201-3.
260. Chung A, Das S, Leonard D, Peshock R, Kazi F, Abdullah S, et al. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2006 Mar 28; 113(12): p. 1597-604.
261. Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier M, Fargeot P, et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1; 22(15): p. 3070-9.
262. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, Scarpi E, Ibrahim T, Maltoni R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart*. 2013 May; 99(9): p. 634-9.
263. Venturini M, Bighin C, Monfardini S, Cappuzzo F, Olmeo N, Durando A, et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with epirubicin and docetaxel as first-line treatment for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Jan; 95(1): p. 45-53.
264. Perez E, Suman V, Davidson N, Sledge G, Kaufman P, Hudis C, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10; 26(8): p. 1232-8.
265. Patel C, Balakrishnan V, Kumar L, N N, Malhotra A. Does left ventricular diastolic function deteriorate earlier than left ventricular systolic function in anthracycline cardiotoxicity? *Hell J Nucl Med*. 2010 Sep-Dec; 13(3): p. 233-7.
266. Trappolini M, Matteoli S, Galli V, Grego V. Evaluation of peak filling rate for the early identification of daunorubicin cardiotoxicity. *G Ital Cardiol*. 1988 Jan; 18(1): p. 55-60.
267. Shapiro C, Hardenbergh P, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998 Nov; 16(11): p. 3493-501.
268. Erman M, Baltali E, Karaoglu A, Abali H, Engin H, Ozisik Y, et al. A phase II study on the safety and efficacy of 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide (FEC) followed by paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Invest*. 2005; 23(3): p. 215-21.
269. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CJ, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel; with or without trastuzumab as adjuvant

- therapy in node-positive; human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast can. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1; 23(31): p. 7811-9.
270. Piccart-Gebhart M, 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 Oct 20; 353(16): p. 1659-72.
271. Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonneterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol*. 2006 Jan; 17(1): p. 85-92.
272. Levine M, Pritchard K, Bramwell V, Shepherd L, Tu D, Paul N, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide; epirubicin; and fluorouracil with cyclophosphamide; methotrexate; and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of NCIC Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1; 23(22): p. 5166-70.
273. Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Moja L, Zambelli A, Zambon A, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer: a cohort study. *Oncologist*. 2013; 18(7): p. 795-801.
274. Vulsteke C, Pfeil A, Maggen C, Schwenkglens M, Pettengell R, Szucs T, et al. Clinical and genetic risk factors for epirubicin-induced cardiac toxicity in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jul; 152(1): p. 67-76.
275. Gunaldi M, Duman B, Afsar C, Paydas S, Erkisi M, Kara I, et al. Risk factors for developing cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients: An observational single-centre study. *J Oncol Pharm Pract*. 2015 Jan 7; Epub ahead of print.
276. Valicsek E, Kószó R, Dobi Á, Uhercsák G, Varga Z, Vass A, et al. Cardiac Surveillance Findings During Adjuvant and Palliative Trastuzumab Therapy in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Sep; 35(9): p. 4967-73.
277. Baron K, Brown J, Heiss B, Marshall J, Tait N, Tkaczuk K, et al. Trastuzumab-induced cardiomyopathy: incidence and associated risk factors in an inner-city population. *J Card Fail*. 2014 Aug; 20(8).
278. Pivot X, Suter T, Nabholz J, Pierga J, Espie M, Lortholary A, et al. Cardiac toxicity events in the PHARE trial, an adjuvant trastuzumab randomised phase III study. *Eur J Cancer*. 2015 Sep; 51(13): p. 1660-6.
279. Jones R, Swanton C, Ewer M. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Nov; 5(6): p. 791-809.

280. Praga C, Beretta G, Vigo P, Lenaz G, Pollini C, Bonadonna G, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep.* 1979 May; 63(5): p. 827-34.
281. van Dalen E, van der Pal H, Caron H, Kremer L. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct; 7(4): p. CD005008.
282. Ewer M, O'Shaughnessy J. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2007 Jun; 7(8): p. 600-7.
283. Seidman A, Hudis C, Pierri M, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1; 20(5): p. 1215-21.
284. Seidman A, Fornier M, Esteva F, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol.* 2001 May 15; 19(10): p. 2587-95.
285. Untch M, Eidtmann H, du Bois A, Meerpohl H, Thomssen C, Ebert A, et al. Cardiac safety of trastuzumab in combination with epirubicin and cyclophosphamide in women with metastatic breast cancer: results of a phase I trial. *Eur J Cancer.* 2004 May; 40(7): p. 988-97.
286. Lunardi G, Vannozzi M, Bighin C, Del Mastro L, Stevani I, Schettini G, et al. Influence of trastuzumab on epirubicin pharmacokinetics in metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2003 Aug; 14(8): p. 1222-6.
287. Watanabe N, Otsuka S, Sasaki Y, Shimojima R, Wani Y, Uchino K. Cardiac tolerability of concurrent administration of trastuzumab and anthracycline-based regimen as adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Care (Basel).* 2014 Feb; 9(1): p. 46-51.
288. Perez D, Harvey V, Robinson B, Atkinson C, Dady P, Kirk A, et al. A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991 Dec; 9(12): p. 2148-52.
289. Ackland S, Anton A, Breitbach G, Colajori E, Tursi J, Delfino C, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 15; 19(4): p. 943-53.
290. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, Coleman R, Duchateau L, Rapoport B, et al. Doxorubicin-paclitaxel: a safe regimen in terms of cardiac toxicity in metastatic breast carcinoma patients. Results from a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicenter trial. *Cancer.* 2003 Jan 1; 97(1): p. 40-50.

- 291.Suter T, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast*. 2004 Jun; 13(3): p. 173-83.
- 292.Feher O, Vodvarka P, Jassem J, Morack G, Advani S, Khoo K, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter; randomized; phase III study. *Ann Oncol*. 2005 Jun; 16(6): p. 899-908.
- 293.Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, Vittrup JB, Dombernowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol*. 1996 Sep; 7(7): p. 687-93.
- 294.Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol*. 1995 Nov; 13(11): p. 2688-99.
- 295.Salvatorelli E, Menna P, Cascegnà S, Liberi G, Calafiore A, Gianni L, et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Jul; 318(1): p. 424-33.
- 296.De Maio E, Pacilio C, Gravina A, Morabito A, Di Rella F, Labonia V, et al. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *BMC Cancer*. 2007 Mar 20; 7: p. 70.
- 297.Burstein H, Harris L, Marcom P, Lambert-Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes; analysis of serum tumor markers as predictive factors; and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 1; 21(15): p. 2889-95.
- 298.Wardley A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, de Fátima Dias Gauí M, Reyes D, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20; 28(6): p. 976-83.
- 299.Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, Weber J, Kleine-Tebbe A, Klare P, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1; 25(22): p. 3246-50.

300. O'Shaughnessy J, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippin J. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004 Jun; 5(2): p. 142-7.
301. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, Jonat W, Meerpohl H, Lichinitser M, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin; Cyclophosphamide; and Epirubicin (HERCULE). *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20; 28(9): p. 1473-80.
302. Hasinoff B, Patel D, Wu X. The dual-targeted HER1/HER2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib strongly potentiates the cardiac myocyte-damaging effects of doxorubicin. *Cardiovasc Toxicol*. 2013 Mar; 13(1): p. 33-47.
303. Dogan E, Yorgun H, Petekkaya I, Ozer N, Altundag K, Ozisik Y. Evaluation of cardiac safety of lapatinib therapy for ErbB2-positive metastatic breast cancer: a single center experience. *Med Oncol*. 2012 Dec; 29(5): p. 3232-9.
304. Uncu D, Bayoglu I, Arslan U, Kucukoner M, Artac M, Koca D, et al. Trastuzumab-based Retreatment after Lapatinib in Heavily Pretreated HER2 Positive Metastatic Breast Cancer: an Anatolian Society of Medical Oncology Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(9): p. 4127-31.
305. Eschenhagen T, Force T, Ewer M, de Keulenaer G, Suter T, Anker S, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan; 13(1): p. 1-10.
306. Carver J, Shapiro C, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo K, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1; 25(25): p. 3991-4008.
307. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan D. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6; 102(1): p. 14-25.
308. Chien A, Rugo H. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Mar; 9(2): p. 335-46.
309. Visser A, van de Ven E, Ruczynski L, Blaisse R, van Halteren H, Aben K, et al. Cardiac monitoring during adjuvant trastuzumab therapy: Guideline adherence in clinical practice. *Acta Oncol*. 2015 Jul 28;: p. 1-7.

310. Guarneri V, Lenihan D, Valero V, Durand J, Broglio K, Hes sK, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1; 24(25): p. 4107-15.
311. Pinder M, Duan Z, Goodwin J, Hortobagyi G, Giordano S. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1; 25(5): p. 3808-15.
312. Hershman D, McBride R, Eisenberger A, Tsai W, Grann V, Jacobson J. Doxorubicin; cardiac risk factors; and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1; 26(19): p. 3159-65.
313. Sandoo A, Kitas G, Carmichael A. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: focus on trastuzumab. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Apr 7; 11: p. 223-8.
314. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 Dec 17; 366(9503): p. 2087-106.
315. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000 May 20; 355(9217): p. 1757-70.
316. Darby S, McGale P, Taylor C, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol*. 2005 Aug; 6(8): p. 557-65.
317. Causa L, Kirova Y, Gault N, Pierga J, Savignoni A, Campana F, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. *Eur J Cancer*. 2011 Jan; 47(1): p. 65-73.
318. Halyard M, Pisansky T, Dueck A, Suman V, Pierce L, Solin L, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1; 27(16): p. 2638-44.
319. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol*. 2009 Jan; 90(1): p. 122-6.
320. Smith I, Procter M, Gelber R, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan 6; 369(9555): p. 29-36.

321. Tjeerdsma G, Meinardi M, van Der Graaf W, van Den Berg M, Mulder N, Crijns SH, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*. 1999 Apr; 81(4): p. 419-23.
322. Massing J, Caillot D, Mouhat T, Schlessier P, Solary E. Early detection of cardiotoxicity of anthracyclines. Value of isotopic method. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1996 Jan; 89(1): p. 57-62.
323. Suzuki J, Yanagisawa A, Shigeyama T, Tsubota J, Yasumura T, Shimoyama K, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiocardiology. *Angiology*. 1999 Jan 37-45; 50(1).
324. Sobić-Saranović D, Pavlović S, Susnjar S, Nesković-Konstantinović Z, Jelić S. Assessment of early epirubicin cardiotoxicity in women with breast cancer. *Anticancer Res*. 1997 Sep-Oct; 17(5B): p. 3889-91.
325. Lapińska G, Kozłowicz-Gudzińska I, Sackiewicz-Słaby A. Equilibrium radionuclide ventriculography in the assessment of cardiotoxicity of chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with breast cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012 Apr 24; 15(1): p. 26-30.
326. Jensen B. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol*. 2006 Jun; 33(3 Suppl 8): p. S15-21.
327. Reuvekamp E, Bulten B, Nieuwenhuis A, Meekes M, de Haan A, Tol J, et al. Does diastolic dysfunction precede systolic dysfunction in trastuzumab-induced cardiotoxicity? Assessment with multigated radionuclide angiography (MUGA). *J Nucl Cardiol*. 2015 Jun 6; [Epub ahead of print]: p. 1-9.
328. Edge S, Byrd D, Compton C. Breast. In *AJCC Cancer Staging Manual*. Séptima ed. Nueva York: Springer; 2010. p. 347-76.
329. Paganí O, Regan M, Walley B, Fleming G, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Eng J Med*. 2014 Jul 10; 371(2): p. 107-18.
330. Carlson R, Allred D, Anderson B, Burstein H, Carter W, Edge S, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Feb; 7(2): p. 122-92.
331. Burstein H, Prestrud A, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz T, Davidson N, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10; 28(23): p. 3784-96.



