

Cardiotoxicidad por terapias anti-HER-2 en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo

Aportación original
Vol. 62
Núm. 1

Cardiotoxicity from anti-HER-2 therapies in patients with HER-2 positive breast cancer

Natalia Camejo-Martínez^{1a}, Cecilia Castillo-Leska^{1b}, Valeria Rodríguez-Saenz^{1c}, Guadalupe Herrera-Álvarez^{2d}, Dahiana Amarillo-Hernández^{1e}, María Carolina Dörner-Cabrera^{3f}, Gabriel Krygier-Waltier^{1g}

Resumen

Introducción: el cáncer de mama (CM) HER-2 positivo (+) representa el 20-25% de los CM, es más agresivo y tiene menor sobrevida. Desde la aprobación del trastuzumab en 1998, se han introducido otras terapias dirigidas al HER-2 como pertuzumab y trastuzumab emtansina (TDM1), con lo cual ha mejorado la supervivencia de las pacientes. Sin embargo, la cardiotoxicidad representa un efecto adverso de estos tratamientos.

Objetivo: estimar la incidencia de cardiotoxicidad con trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab y TDM1 en mujeres con CM HER-2 +, tratadas en un periodo de 6 años en el Hospital de Clínicas y el Hospital Departamental de Soriano.

Material y métodos: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que incluyó pacientes con CM HER-2 +, tratadas con trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab o TDM1.

Resultados: se incluyeron 81 pacientes. La incidencia de cardiotoxicidad fue del 23.4%. La cardiotoxicidad se determinó por una disminución > 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (57.9%) y por una FEVI < 50%, evidenciada durante el tratamiento (42.1%). Únicamente una paciente presentó insuficiencia cardiaca sintomática. El 63.1% de quienes suspendieron el tratamiento por cardiotoxicidad logró reanudarlos. No se evidenció una relación entre los antecedentes cardiovasculares ni con el esquema de administración y el desarrollo de cardiotoxicidad.

Conclusión: el estudio mostró una incidencia de cardiotoxicidad similar a la internacional. La mayoría no tuvo toxicidad cardiaca y si la hubo fue asintomática y reversible.

Abstract

Background: HER-2 positive (+) breast cancer (BC) accounts for 20-25% of BC, it is more aggressive, and it has a lower survival rate. Since the approval of trastuzumab in 1998, other HER-2-targeted therapies such as pertuzumab and trastuzumab emtansine (TDM1) have been introduced, improving patient survival. However, cardiotoxicity is an adverse effect of these treatments.

Objective: To estimate the incidence of cardiotoxicity with trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab, and TDM1 in women with HER-2 + BC treated over a 6-year period at the Hospital de Clínicas and the Hospital Departamental de Soriano.

Material and methods: Observational, descriptive, and retrospective study which included patients with HER-2 + BC treated with trastuzumab, trastuzumab/pertuzumab, or TDM1.

Results: 81 patients were included, with a cardiotoxicity incidence of 23.4%. Cardiotoxicity was determined by a > 10% decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) (57.9%) and a LVEF < 50% evident during treatment (42.1%). Only 1 patient presented symptomatic heart failure. 63.1% of those who discontinued treatment due to cardiotoxicity managed to resume it. No relationship was evident between cardiovascular history or the administration regimen and the development of cardiotoxicity.

Conclusion: The study showed a cardiotoxicity incidence similar to the international one. Most did not present cardiac toxicity, and if they did, it was asymptomatic and reversible.

¹Universidad de la República, Facultad de Medicina, Servicio de Oncología Clínica. Montevideo, Uruguay

²Universidad de la República, Facultad de Medicina, Departamento de Métodos Cuantitativos. Montevideo, Uruguay

³Hospital Departamental de Soriano "Zoilo A. Chelle", Unidad Ejecutora 30. Mercedes, Soriano, Uruguay

ORCID: 0000-0002-8684-0291^a, 0000-0002-0417-0512^b, 0000-0001-8333-2438^c, 0000-0001-6888-2343^d, 0000-0002-8615-8639^e, 0000-0003-3758-2545^f, 0000-0002-0518-1854^g

Palabras clave
Neoplasias de la Mama
Proteína c erbB 2
Cardiotoxicidad
Uruguay

Keywords
Breast Neoplasms
c erbB 2 Protein
Cardiotoxicity
Uruguay

Fecha de recibido: 02/09/2023

Fecha de aceptado: 10/10/2023

Comunicación con:
Natalia Camejo Martínez
✉ ncam3@yahoo.com
☎ +598 2487 2075

Cómo citar este artículo: Camejo-Martínez N, Castillo-Leska C, Rodríguez-Saenz V, et al. Cardiotoxicidad por terapias anti-HER-2 en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(1):e5634. doi: 10.5281/zenodo.10278147

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama (CM) destaca como el tipo de cáncer más común entre las mujeres. En 2018, se contabilizaron 2.1 millones de diagnósticos nuevos, por lo que se convirtió en la principal causa de decesos relacionados con cáncer.¹ El panorama epidemiológico en Uruguay refleja una tendencia similar. Durante el periodo 2014-2018, el CM encabezó la lista en incidencia y fallecimientos en mujeres, si excluimos el cáncer de piel no melanómico.² Entre el 20-25% de los CM a nivel mundial corresponden al subtipo HER-2 positivo (HER-2 +). Su presencia se asocia a un crecimiento tumoral acelerado, mayor angiogénesis y una mayor tendencia a la metástasis, lo que lo identifica como un indicador de mal pronóstico.³ Además de su rol como factor pronóstico, la sobreexpresión del receptor HER-2 también sirve como predictor de la respuesta terapéutica, dado que existen tratamientos que se centran en el dominio extracelular de la glicoproteína HER-2, como el trastuzumab, el pertuzumab y el trastuzumab emtansina (TDM1).

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que tiene una alta afinidad y especificidad hacia el dominio extracelular de HER-2.⁴ En la actualidad, está aprobado para el tratamiento del CM metastásico HER-2 +, ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia, hormonoterapia u otros agentes anti-HER-2, dado su beneficio en la supervivencia global (SVG).^{5,6} También demostró beneficio en la SVG el tratamiento adyuvante y neoadyuvante del CM HER-2 + en conjunto o de manera secuencial con quimioterapia.⁷

Aunque la duración óptima del tratamiento adyuvante sigue siendo motivo de discusión, generalmente se aconseja administrarlo durante un año, con una frecuencia semanal o cada 3 semanas. La mayoría de las pacientes tolera el tratamiento de manera excelente.^{5,6} La toxicidad cardíaca se observa en aproximadamente el 3% de las pacientes tratadas con trastuzumab en monoterapia, en un 13% cuando se administra conjuntamente con taxanos y en un 27% cuando se administra en forma concurrente con antraciclinas.^{7,8} Suele manifestarse como una disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Sin embargo, también puede surgir como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Aunque en la mayoría de los casos la ICC es reversible, especialmente si se interrumpe el tratamiento o se administra el tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca, en ocasiones puede resultar fatal.⁹ Entre los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de cardiotoxicidad se incluyen haber sido tratado previamente con antraciclinas, recibir radiación en la pared torácica, presentar una disfunción cardíaca previa o tener una FEVI basal inferior a lo normal.^{7,8}

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a un sitio diferente en el receptor HER-2 que aquel al que se une el trastuzumab. Inhibe la dimerización con otros miembros ErbB, especialmente HER-3. La combinación del pertuzumab con el trastuzumab y el docetaxel mejora la SVG sin aumentar la cardiotoxicidad.¹⁰ Por lo tanto, esta combinación se considera tratamiento estándar para CM HER-2 + avanzado.

El T-DM1 es una combinación de trastuzumab con emtansina, un agente que inhibe los microtúbulos. Este diseño dirige el efecto citotóxico directamente a las células que sobreexpresan HER-2, lo cual minimiza el impacto en tejidos sanos. En pacientes con CM HER-2 + metastásico que progresaron después de tratamiento con trastuzumab y docetaxel, el TDM1 mejoró la SVG frente al régimen lapatinib-capecitabine. La incidencia de cardiotoxicidad, reflejada en una disminución de la FEVI al menos al 50%, fue inferior al 2%.¹¹

Dada la relevancia del trastuzumab en el tratamiento actual del CM HER-2 +, y la significativa implicación clínica de la cardiotoxicidad —que puede determinar si se prosigue con el tratamiento y, por ende, influir en la evolución y el pronóstico de las pacientes—, consideramos esencial evaluar el perfil de toxicidad asociado a estos medicamentos. Es importante subrayar que nuestro estudio refleja una población de “vida real”, que incluye pacientes con comorbilidades y factores de riesgo que a menudo no están presentes en ensayos clínicos aleatorizados. Esta investigación proporcionará datos esenciales para entender y evaluar la cardiotoxicidad provocada por el trastuzumab, el pertuzumab/trastuzumab y el TDM1 en pacientes uruguayas. Estos hallazgos serán cruciales en el contexto clínico diario, lo cual les permitirá a los profesionales de la salud asesorar a sus pacientes sobre el uso de estos fármacos de manera ajustada a la realidad demográfica nacional.

El objetivo del estudio fue estimar la incidencia de cardiotoxicidad inducida por terapias anti-HER-2 en mujeres uruguayas diagnosticadas con CM HER-2 + durante un período de 6 años, tratadas en los servicios de oncología del Hospital de Clínicas y el Hospital Departamental de Soriano. Los objetivos adicionales fueron evaluar la asociación entre el desarrollo de cardiotoxicidad y enfermedades cardiovasculares previas y factores de riesgo cardiovascular, y correlacionar variables inherentes al tratamiento (uso o ausencia de antraciclinas y tipo de régimen utilizado para la administración del medicamento) con la aparición de cardiotoxicidad.

Material y métodos

Este estudio es de tipo cohorte histórica (o retrospectivo).

tiva), de carácter descriptivo y observacional. En él se incorporaron todas las mujeres diagnosticadas con CM HER-2 +, desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2021, quienes fueron tratadas con trastuzumab en contextos neoadyuvantes, adyuvantes o paliativos, así como con trastuzumab/pertuzumab o TDM1 con criterio paliativo.

Los criterios de inclusión y exclusión para la muestra se detallan en el cuadro I.

Se recogieron de la Historia Clínica Electrónica Oncológica (HCEO) las variables relacionadas con las características basales de las pacientes: edad al diagnóstico, estadio (según el sistema TNM, octava edición [del 2017]) y presencia de factores de riesgo cardiovascular: consumo de tabaco o alcohol, enfermedad cardíaca previa, diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), obesidad y sedentarismo. Las variables relacionadas con el tratamiento fueron la duración de este, el esquema semanal o trisemanal, el empleo de antraciclinas concurrente o secuencial y la exposición a radioterapia. Las variables relacionadas con la seguridad del tratamiento fueron la FEVI previa al inicio del tratamiento y, una vez comenzado este, en forma trimestral.

Se definió la *cardiotoxicidad* como una disminución de la FEVI superior al 10% con respecto a la medición anterior, una FEVI inferior al 50% en cualquier etapa del tratamiento, o la presencia de un diagnóstico de cardiotoxicidad. Se registró también cualquier suspensión, fuera temporal o definitiva, del tratamiento.

El análisis estadístico se realizó mediante R versión 4.1.2. Las variables fueron valoradas mediante el uso de medidas de resumen, frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Para analizar la relación entre las diferentes variables y el desarrollo de cardiotoxicidad se realizaron pruebas de chi cuadrado. El nivel de significación utilizado fue del 5%.

En cuanto a los aspectos éticos, el estudio se realizó de acuerdo con las normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas, es decir, las Normas del MERCOSUR sobre regulación de los estudios clínicos y la Declaración de Helsinki, y con base en el Reglamento de Investigación aprobado por la Comisión Nacional de Ética (de Uruguay) en 2019. Se mantuvo el anonimato de las pacientes en el análisis estadístico y se contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado a partir del cual accedieron a participar en el estudio.

Resultados

El análisis incluyó 81 pacientes con diagnóstico con CM HER-2 +. La media de edad al diagnóstico fue 59.2 años (desviación estándar 11.9). La mayoría de las pacientes (47, 58%) fueron asistidas en el Hospital Departamental de Soriano y el resto en el Hospital de Clínicas. Las características de la población en estudio se muestran en el cuadro II. Cabe destacar que el 48.2% (39 pacientes) fueron diagnosticadas en las etapas EI-II del CM.

En cuanto a la intensidad del tratamiento sistémico, 49% (40 pacientes) recibieron tratamiento con criterio adyuvante, 16% (13) neoadyuvante y 35% (28) paliativo. El 81% de las pacientes recibió tratamiento con criterio adyuvante o neoadyuvante (un régimen con antraciclinas y taxanos secuenciales); el resto recibió tratamiento con trastuzumab, docetaxel y carboplatino (TCH).

Entre las pacientes que siguieron un tratamiento paliativo, el 93% (26 pacientes) recibió una combinación de doble bloqueo junto con taxanos como primera línea de tratamiento. El 54% de las pacientes con CM diseminado (15 pacientes) recibieron tratamiento de segunda línea con TDM1.

Cuadro I Criterios de inclusión y exclusión para el estudio

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama	Mala calidad de vida o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas
Tumor primario HER-2/neu positivo por inmunohistoquímica (IHQ) y con intensidad 3+, o positivo por métodos de hibridación <i>in situ</i> utilizando métodos validados	Pacientes con hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía, o FEVI < 50% luego de completada la quimioterapia adyuvante, si la misma incluyó antraciclinas
Performance Status (Karnofsky): 1-2	Enfermedades psiquiátricas severas, drogodependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de las posibilidades de adhesión al tratamiento
	Pacientes portadoras de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas > 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal
	Pacientes con niveles de glóbulos blancos < 3000/mL o neutrófilos < 1500 o plaquetas < 100,000, previo al inicio del protocolo de tratamiento
	Embarazo o lactancia

Cuadro II Características clínico-patológicas de las pacientes incluidas en el estudio ($n = 81$)

Variable	Media	DE
Edad	81	100
	<i>n</i>	%
Estadio		
I	16	19.8
II	23	28.4
III	14	17.3
IV	28	34.6
Estatus menopáusico		
Premenopáusicas	27	33.3
Posmenopáusicas	54	66.7
Antecedentes personales		
Consumo de tabaco	20	24.7
Consumo de alcohol	2	2.5
HTA	40	49.4
Diabetes mellitus	15	18.5
Obesidad	10	12.3
Sedentarismo	58	71.6
Arritmia	8	9.9
Cardiopatía valvular	4	4.9
Estatus de RE y RP		
RE + RP +	57	70.4
RE + RP -	6	7.4
RE - RP-	18	22.2

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial

Con un seguimiento mediano de 42 meses, el estudio reveló una incidencia de cardiotoxicidad del 23.4% (19 pacientes) en esta muestra (cuadros III y IV).

Esta cardiotoxicidad se determinó por una disminución

mayor del 10% de la FEVI en 11 pacientes (57.9%), todas tratadas con trastuzumab; y por una FEVI < 50% evidenciada durante el tratamiento en 8 pacientes (42.1%), de las cuales 6 fueron tratadas con trastuzumab, 1 con trastuzumab/pertuzumab y 1 con TDM1. Solo una paciente (5.2%) presentó IC sintomática y estaba recibiendo tratamiento con trastuzumab.

Del total de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad (19), 13 (68.4%) presentaron antecedentes personales cardiovasculares (APCV). De estas, 6 (46.1%) tenían un solo antecedente personal cardiovascular, una (7.7%) tenía 2, 4 (30.8%) tuvieron 3 antecedentes personales cardiovasculares y 2 pacientes (15.4%) tuvieron 4 antecedentes personales cardiovasculares (cuadro V).

No se identificó una relación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes personales cardiovasculares y el desarrollo de cardiotoxicidad ($p = 0.43$).

Se sabe que el desarrollo de cardiotoxicidad condiciona en todos los casos la suspensión del tratamiento con trastuzumab. De las pacientes, en 12 casos (63.1%) se reanudó el tratamiento sistémico (se suspendió el tratamiento en

Cuadro V Cardiotoxicidad frente a antecedentes personales cardiovasculares ($n = 81$)

Número de antecedentes personales cardiovasculares	Cardiotoxicidad	
	Sí	No
0	6	24
1	5	14
2	1	12
3	4	7
4 o 5	2	6
Total	19	62

Cuadro III Incidencia de cardiotoxicidad por grupo etario

Grupo de edad	Total de pacientes	Cardiotoxicidad (<i>n</i>)	Frecuencia (%)	<i>p</i>
< 50 años	18	3	15.8	0.04
50-59 años	21	7	36.8	
60-69 años	27	9	47.4	
> 70 años	15	0	0.0	

Cuadro IV Incidencia de cardiotoxicidad por régimen de tratamiento

Tratamiento	Total de pacientes	Cardiotoxicidad (<i>n</i>)	Frecuencia (%)	<i>p</i>
Trastuzumab	51	14	73.7	0.27
Trastuzumab/pertuzumab	32	5	26.3	0.18
TDM1	15	4	21.1	0.74

forma permanente en 5 pacientes tratadas con trastuzumab adyuvante/neoadyuvante, una paciente tratada con doble bloqueo y otra tratada con TDM1).

Afortunadamente, no hubo fallecimientos atribuidos a cardiotoxicidad. En cuanto al esquema de tratamiento utilizado, de las 53 pacientes tratadas con criterio adyuvante/neoadyuvante, 43 (81.1%) recibieron un esquema de quimioterapia que contenía antraciclinas y el resto recibieron un esquema de quimioterapia sin antraciclinas. De las que recibieron antraciclinas, 10 pacientes (23%) desarrollaron cardiotoxicidad (cuadro VI).

De las pacientes que fueron sometidas al esquema TCH, que representa el 18.9% del total, el 40% (es decir, 4 pacientes) desarrollaron cardiotoxicidad.

Al analizar el vínculo entre el uso de antraciclinas y el desarrollo de cardiotoxicidad, no se encontró evidencia estadísticamente significativa ($p = 0.49$).

Discusión

Debido a que los estudios clínicos se realizan con pacientes altamente seleccionados en condiciones óptimas, los resultados obtenidos en seguridad podrían no ser reproducibles en la práctica clínica habitual, en la que la mayoría de los pacientes presentan una edad más avanzada, un mayor número de comorbilidades y suelen encontrarse en condiciones menos favorables.^{12,13,14} En consecuencia, podemos cuestionarnos si los resultados obtenidos de los estudios clínicos habrán de repetirse en la vida real.

La importancia de nuestro estudio radica, a nuestro juicio, en que nos permite conocer y analizar la incidencia de cardiotoxicidad inducida por terapias anti-HER-2 en nuestro medio, lo que podría arrojar diferencias a aquello reportado en estudios clínicos, ya que se trata de pacientes “de la vida real”, que pueden no estar siempre representadas en estos estudios

Nuestro estudio incluyó 81 mujeres portadoras de CM

Cuadro VI Cardiotoxicidad frente a empleo de antraciclinas en pacientes tratadas con criterio adyuvante/neoadyuvante ($n = 53$)

Empleo de antraciclinas	Cardiotoxicidad	
	Sí	No
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Sí	10 (18.9%)	33 (62.3%)
No	4 (7.5%)	6 (1.3%)
Total	14 (26.4%)	39 (73.6%)

HER- 2 +, con una edad media al momento de diagnóstico de 59.2 años. Esto es ligeramente inferior a la mediana de 63 años reportada para todos los tipos de CM, incluidos tumores luminales HER-2 negativos, que suelen ser más comunes en la posmenopausia. Sin embargo, es mayor que la edad de diagnóstico para tumores triple negativos, que tienen un pico de incidencia en mujeres jóvenes, premenopáusicas.^{15,16}

Respecto a los estadios, la mayoría de los casos se detectaron en fases tempranas, con el estadio I-IIA representando el 48.2%. Por otra parte, los estadios IV correspondieron al 34.6%. Impresiona que la forma de presentación difiere con respecto a la presentación habitual del CM en Uruguay, cuando se tienen en cuenta todos los subtipos biológicos, lo que podría estar asociado a la mayor agresividad que le confiere la sobreexpresión del HER-2 a este subtipo tumoral. Así, en Uruguay Barrios *et al.* han reportado que los CM estadio I son las más frecuentes y corresponden casi a la mitad de los casos al diagnóstico (47.5%), y que los CM estadio IV representan el 9% del total de los casos.¹⁷ Nuestros datos también difieren con la forma de presentación del CM reportada en Norteamérica.¹⁸

En relación con el perfil biológico, la mayoría de los tumores (77.8%) fueron RRHH +.

La incidencia de cardiotoxicidad en nuestro estudio fue del 23.4%. Estos resultados son consistentes con estudios realizados previamente en nuestro medio, que reportaron una incidencia del 20.3%.¹⁹

Del total de las pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad, el 84.7% lo hicieron de forma asintomática, con descensos en la FEVI y un 5.2% lo hicieron de forma sintomática. Sin embargo, al observar a la totalidad de pacientes incluidas en el estudio, solamente el 1.2% presentó cardiotoxicidad de manera sintomática. La presencia de IC sintomática en nuestro estudio fue baja, lo que es acorde con lo reportado en la literatura, que oscila entre el 0.6% en el ensayo HERA²⁰ y el 4.1% en el ensayo NSABP B-31.²¹

En relación con las pacientes tratadas con intención paliativa, solo una paciente que recibió tratamiento con doble bloqueo y otra que fue tratada con TDM1 experimentaron cardiotoxicidad, evidenciada por una disminución del FEVI de más del 50%. Ninguna paciente mostró signos de ICC sintomática. Estos hallazgos concuerdan con la literatura. En tratamientos con doble bloqueo, la disfunción ventricular izquierda se presenta en menos del 10% de los casos. En el caso de TDM1, se reporta una disfunción ventricular izquierda en el 2.0%. La mayoría de estos episodios consistieron en reducciones asintomáticas de la FEVI de grado 1 o 2.

A diferencia de la toxicidad cardiaca producida por las antraciclinas, que es irreversible, dependiente de la dosis y conlleva cambios a nivel ultraestructural, la cardiotoxicidad relacionada con agentes anti-HER-2 es de naturaleza idiosincrática, no presenta daño estructural asociado y es reversible al interrumpir el tratamiento con agentes anti-HER-2, ya sea de manera autónoma o con la intervención adicional de medicación cardiológica.²² En nuestro estudio, el 63.1% de las pacientes logró reanudar el tratamiento anti-HER-2.

Nuestro estudio no pudo identificar factores de riesgo específicos para la cardiotoxicidad que guíen medidas preventivas. Esto podría atribuirse a la limitada cantidad de pacientes evaluadas y a una rigurosa selección previa de pacientes, en la que se excluyeron aquellas con afecciones cardiacas preexistentes como HTA no controlada, arritmias inestables, valvulopatías significativas, antecedentes de infarto, entre otras. Además, no observamos diferencias en el riesgo de cardiotoxicidad entre pacientes tratadas con trastuzumab de forma secuencial o concurrente con la quimioterapia.

En nuestro estudio, no encontramos una relación estadísticamente significativa entre el tipo de quimioterapia administrada y el desarrollo de cardiotoxicidad. Resulta notable que la incidencia de cardiotoxicidad se mantuvo similar, independientemente de si se emplearon antraciclinas en el régimen de tratamiento. Estos hallazgos difieren de los reportados en literatura internacional,¹⁴ donde se indica que regímenes sin antraciclinas, como el TCH, presentan menor cardiotoxicidad en comparación con aquellos que incluyen antraciclinas y taxanos. No obstante, es esencial considerar estos resultados con cautela debido a que se derivan de un análisis retrospectivo no aleatorizado.

Entre las fortalezas del presente estudio, corresponde destacar que se encuentran representadas las pacientes HER-2 + tratadas en la práctica clínica habitual, que incluyeron todas las pacientes HER + candidatas a recibir tratamiento con agentes anti-HER-2 y la incorporación de todos los grupos etarios, lo que permite obtener información más

completa y representativa sobre la enfermedad. Si bien los datos fueron recabados en forma retrospectiva, se utilizó una base de datos anónima y confiable, como es la HCEO.

Empero, este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse: su naturaleza retrospectiva, un periodo de seguimiento breve y una muestra reducida de pacientes. Estos factores limitan su capacidad para proporcionar resultados significativos y determinar la cardiotoxicidad a largo plazo. Además, es relevante mencionar que la mayoría de los ecocardiogramas de seguimiento para cada paciente fueron realizados por diferentes técnicos, lo que introduce una variable adicional de inconsistencia, dado que el ecocardiograma es un estudio que depende en gran medida de la habilidad técnica.

Conclusiones

Nuestro estudio analizó pacientes en un escenario real, tratadas con agentes anti-HER-2, y encontró una incidencia de cardiotoxicidad alineada con la de los principales estudios clínicos aleatorizados. Aunque la mayoría experimentó una cardiotoxicidad reversible y pudo continuar el tratamiento, la incidencia significativa subraya la importancia del monitoreo constante durante el tratamiento con agentes anti-HER-2.

No logramos identificar factores de riesgo específicos para la cardiotoxicidad, ni recomendaciones claras en cuanto a la administración del trastuzumab (ya sea concurrente o secuencial a la quimioterapia) o el régimen de quimioterapia preferido (antraciclinas y taxanos o TCH) para minimizar el riesgo de cardiotoxicidad. Sin embargo, es esencial tener en cuenta las limitaciones metodológicas de nuestra investigación.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
2. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Incidencia del cáncer en el quinquenio 2014-2018. Tendencia de la mortalidad por cáncer hasta 2020. Uruguay: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer; mayo de 2021 [consultado el 6 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy/aucdocumento.aspx?311,1465>

3. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66. doi: 10.1038/s41572-019-0111-2
4. Hudis CA. Trastuzumab —Mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51. doi: 10.1056/NEJMra043186
5. Martínez-Sáez O, Prat A. Current and Future Management of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(10):594-604. doi: 10.1200/OP.21.00172
6. Dormann C. Metastatic Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Current Treatment Standards and Future Perspectives. *Breast Care (Basel).*

- 2020;15(6):570-8. doi: 10.1159/000512328
7. Dempsey N, Rosenthal A, Dabas N, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):21-36. doi: 10.1007/s10549-021-06280-x
 8. Chianca M, L'Abbate S, Fabiani I, et al. Clinical management of drug-induced cardiotoxicity in patients with HER-2+ breast cancer: current recommendations and future outlook. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(2):109-119. doi: 10.1080/17425255.2023.2197589
 9. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020; 31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
 10. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0
 11. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1
 12. Mishkin GE, Denicoff AM, Best AF, et al. Update on Enrollment of Older Adults Onto National Cancer Institute National Clinical Trials Network Trials. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2022 (60):111-6. doi: 10.1093/jncimonographs/igac017
 13. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet.* 2008;372(9656):2152-61. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61930-3
 14. Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview. *PLoS Med.* 2011;8(5):e1001026. doi: 10.1371/journal.pmed.1001026
 15. De Santis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(6):438-51. doi: 10.3322/caac.21583
 16. Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, et al. Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo. *Gac Med Mex.* 2019; 155(Suppl 1):S50-S55. doi: 10.24875/GMM.19005133
 17. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *Anfamed.* 2017;4: 04-66. doi: 10.25184/anfamed2017.4.1.2
 18. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. USA: NCI; [sin fecha de actualización] [consultado el 31 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
 19. Castillo C, Camejo N, Etcheverría C, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer over a 10-year period in Uruguay. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(30):e29927. doi: 10.1097/MD.00000000000029927
 20. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2
 21. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3366-73. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0868
 22. Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C, et al. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(2): 130-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfr165