

## Cardiotoxicidad inducida por trastuzumab en paciente con carcinoma de mama HER-2 positivo

### Trastuzumab-induced cardiotoxicity in a patient with HER-2 positive breast carcinoma

Daniel Carballo Torres<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0985-9335>

Mayte Lima Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Daysi Luperón Loforte<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0556-0272>

Iván Ramón Concepción<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. [danyoncologia@gmail.com](mailto:danyoncologia@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La disfunción cardíaca emerge como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los sobrevivientes de cáncer. En la actualidad, el trastuzumab se considera parte de la terapia estándar para el cáncer de mama; sin embargo, se asocia a una variada incidencia de cardiotoxicidad.

**Caso clínico:** Paciente femenina de 52 años que recibió neoadyuvancia con antraciclinas, y luego, taxanos combinados a trastuzumab. Se le realizó una cuadrantectomía de mama izquierda por un carcinoma ducto lobulillar infiltrante, etapa IIIa, con un fenotipo: luminal B- Her2 positivo. Desarrolló una insuficiencia cardíaca congestiva, luego de dos dosis de trastuzumab posoperatorio. La fracción de eyección ventricular izquierda descendió de 65 % (previo al tratamiento con antraciclinas) a 44 %. Recibió tratamiento con enalapril, carvedilol, y espirolactona. Se recuperó la fracción de eyección ventricular izquierda a 57 %, por lo que se reintrodujo el trastuzumab y así completar las 18 dosis planificadas, luego de cuatro meses de suspensión. Actualmente, está libre de enfermedad, en tratamiento hormonal con letrozol y sin síntomas cardiovasculares.

**Conclusiones:** La cardiotoxicidad por trastuzumab puede ser reversible, si se trata adecuada y oportunamente, en el marco de grupos multidisciplinarios y Unidades de Cardio-Oncología.

**Palabras clave:** trastuzumab; cardiotoxicidad; disfunción ventricular.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiac dysfunction emerges as one of the main causes of morbidity and mortality among cancer survivors. Currently, trastuzumab is considered part of the standard therapy for breast cancer; however, it is associated with a varied incidence of cardiotoxicity.

**Clinical case report:** A case of a 52-year-old female patient is reported here, because she received neoadjuvant therapy with anthracyclines and later, taxanes combined with trastuzumab. She underwent a quadrantectomy of her left breast for an infiltrating lobular duct carcinoma, stage IIIa, with a phenotype: luminal B-Her2 positive. She developed congestive heart failure after two doses of postoperative trastuzumab. The left ventricular ejection fraction decreased from 65% (prior to anthracycline treatment) to 44%. She was treated with enalapril, carvedilol, and spironolactone. The left ventricular ejection fraction was recovered to 57%, so trastuzumab was reintroduced and thus complete the 18 planned doses, after four months of suspension. Currently, she is disease-free, on hormonal treatment with letrozole, and without cardiovascular symptoms.

**Conclusions:** Cardiotoxicity due to trastuzumab can be reversible, if it is appropriately and timely treated, within the framework of multidisciplinary groups and Cardio-Oncology Units.

**Keywords:** trastuzumab; cardiotoxicity; ventricular dysfunction.

Recibido: 01/08/2020

Aprobado: 14/01/2021

## Introducción

En las últimas décadas ha habido un incremento progresivo de los fármacos disponibles para el tratamiento de los pacientes con cáncer, lo cual se ha acompañado de una mejoría significativa en la supervivencia de estos enfermos. Sin embargo, muchos de los agentes antineoplásicos utilizados tienen daños potenciales sobre el aparato cardiovascular. Adicionalmente, la disfunción cardíaca está emergiendo como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los sobrevivientes de cáncer. Las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias malignas comparten factores de riesgo en común que pueden determinar tanto la aparición como la progresión de ambas enfermedades.<sup>(1)</sup>

La cardiotoxicidad por quimioterapia se define como el conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncológicos y su manifestación es variada (disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, hipertensión arterial, arritmias, entre otros).<sup>(2)</sup>

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al receptor 2 de la familia del factor de crecimiento epidérmico humano (conocido como Her2). Este ha llevado a un significativo avance en el tratamiento del cáncer de mama que sobre-expresa estos receptores, una variante de la enfermedad asociada a un mal pronóstico, antes del advenimiento de estas terapias biológicas. En la actualidad, se considera parte de la terapia estándar para el cáncer de mama en cualquiera de los escenarios: temprano, localmente avanzado, o metastásico.<sup>(3)</sup> Este fármaco bloquea la señalización de erb-B2 y afecta a los cardiomiocitos de una manera

dependiente de la dosis, pero aumenta la incidencia de insuficiencia cardíaca cuando se usa combinado a otros agentes. Los mecanismos de señalización Her2/erbB2, y la acción anticancerígena relacionada se expresan en los cardiomiocitos. La activación de esta vía por el factor de crecimiento neuregulina-1 (NRG-1) tiene una función protectora contra el estrés miocárdico. La unión de medicamentos contra el cáncer para el receptor Her2 puede interrumpir esta vía cardioprotectora y dar lugar a cardiotoxicidad.<sup>(4)</sup>

La incidencia de insuficiencia cardíaca por trastuzumab puede alcanzar el 7 % cuando se usa en monoterapia y aumenta a 27 %, cuando se combina a antraciclinas u otros agentes como paclitaxel, y ciclofosfamida. Sin embargo, a diferencia de las antraciclinas, los efectos suelen ser reversibles, transitorios e independientes de la dosis. Por ello, la disfunción ventricular por trastuzumab se clasifica como modelo de cardiotoxicidad tipo II.<sup>(5,6)</sup>

Dada la importancia de la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama Her2 positivas, y su impacto en la supervivencia de estas, se presenta el caso clínico de una paciente con esta afección tratada en el Servicio de Oncología Clínica del Hospital “Hermanos Ameijeiras”.

## Caso clínico

Paciente femenina de 52 años, color de la piel blanca, y con antecedentes patológicos personales de hiperlipidemia primaria. No tiene antecedentes patológicos familiares. IMC: 30,3 Kg/m<sup>2</sup>, que se clasifica como obeso grado 1. No refiere tener hábitos tóxicos. En enero de 2017 es atendida en el Servicio de Oncología por un nódulo en la mama izquierda, confirmándose el diagnóstico de malignidad, pocos días después. Luego de realizados los estudios de estadificación, se clasifica como un T2N1M0 (Etapa IIb) (según la AJCC, 8th edition).<sup>(7)</sup> La biopsia por *trucut* arrojó un carcinoma ductolobulillar infiltrante, con receptores de estrógenos (50 %), receptores de progesterona (50 %), Her2 (3+), y KI-67 (60 %), por lo que se consideró como una paciente Luminal B-Her2 positiva, según su inmunofenotipo. Se valora en la consulta central de tumores de mama y se decide administrar quimioterapia neo-adyuvante, con cuatro ciclos del esquema AC-ciclofosfamida y doxorubicina, y secuencialmente, cuatro ciclos de paclitaxel, combinado a trastuzumab. Se realizaron electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma (ECO), los cuales fueron normales. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) fue de 65 %, a nivel basal, y de 64 % previo al tratamiento con taxanos combinado a la terapia anti-Her2.

Culminó la neoadyuvancia satisfactoriamente, sin interrupciones al tratamiento, y con buena tolerancia a este. Solo se reporta toxicidad cutánea (alopecia total) y gastrointestinales del tipo de náusea (de tipo leve). Se le realizó cuadrantectomía con disección axilar. La biopsia arrojó el mismo diagnóstico histológico, con tamaño tumoral de 4,5 x 3,5 cm, márgenes quirúrgicos de resección negativos,

moderado grado de diferenciación, y grado nuclear 2. Se realizó disección axilar de 16 ganglios, nueve de éstos fueron metastásicos. Los exámenes de inmunohistoquímica fueron: receptores estrógenos (50 %), receptores progesterona (10%), Her2 (3+), y KI-67(40 %). Dado estos hallazgos, se clasificó como: estadio patológico: pT2pN2M0, etapa IIIa, con igual fenotipo (luminal B-HER2 positivo), y en la clasificación pronóstica, como Ib. Se evalúa nuevamente la función cardiovascular (ECG y ECO) que fue normal. La FEVI fue de 65 %. Desde el punto de vista oncológico se decidió tratamiento con trastuzumab hasta completar las 18 dosis (se había administrado cuatro, previo a la cirugía), más letrozol-2,5 mg (inhibidor de la aromatasas no esteroideo), una tableta diaria, por cinco años.

Una semana antes de recibir la tercera dosis de trastuzumab, acude al servicio de urgencias, con disnea intensa y tos de una semana de evolución. En el examen físico se constata edema en el tejido celular subcutáneo de ambos miembros inferiores en sus dos tercios inferiores, de fácil “godet” y, ligeramente, dolorosos. En el aparato respiratorio se observa polipnea moderada, aleteo nasal, y tiraje intercostal, con murmullo vesicular, globalmente, disminuido. Se auscultan crepitantes en ambas bases pulmonares y frecuencia respiratoria de 28-30 por minuto. Los ruidos cardíacos eran taquiarrítmicos, con desdoblamiento del segundo ruido. Frecuencia cardíaca: 120 latidos por minuto, y tensión arterial de 150/90 mmHg. El resto de la exploración física fue normal. Se clasifica como un ECOG-2. Se realizaron estudios de urgencia. La radiografía de tórax informó como un infiltrado pseudonodular perihiliar bilateral a predominio derecho, con derrame pleural bilateral de ligera cuantía. Imágenes compatibles con edema pulmonar secundario a insuficiencia cardíaca (Fig. 1). El ecocardiograma reportó ventrículo izquierdo con dimensiones en el límite máximo de la normalidad e hipocontractilidad global con disfunción ventricular moderada. Finalmente, se encontró disfunción sistólica moderada del VI en reposo y colapso de las cavidades cardíacas 50 % en inspiración, con disfunción diastólica tipo II, e insuficiencia mitral secundaria grado II. FEVI: 44 %. Resto de los exámenes complementarios: normales.

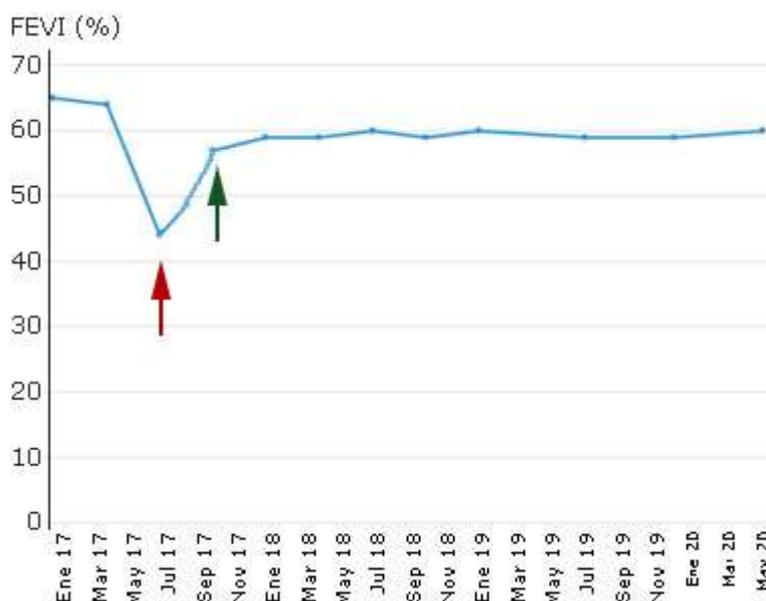


**Fig. 1** - Radiografía de tórax (vista PA). Presencia de derrame pleural bilateral en ambas bases.

Se ingresa en la sala de Oncología, con valoración y monitoreo constante por la Unidad de Cardio-Oncología del hospital, bajo el diagnóstico de insuficiencia cardíaca funcional grado II, secundario a tratamiento oncológico (cardiotoxicidad por trastuzumab). Se insta de inmediato un tratamiento depleitivo con enalapril, espironolactona, furosemida y digoxina tras lo cual presenta una mejoría clínica, de su fase aguda. Egres a los 7 días, con una evolución favorable y asintomática. Se le recomendó tratamiento farmacológico oral de mantenimiento (enalapril, espironolactona, y carvedilol), así como medidas dietéticas, que lo realizó en su domicilio, y seguimiento estrecho en la consulta de la Unidad de Cardio-Oncología de periodicidad bimestral. Se aplazó el tratamiento con el trastuzumab de forma temporal.

Luego de cuatro meses de seguimiento, se realiza ecocardiograma cuya FEVI fue de 57 %. Acorde a las guías de tratamiento establecidas en el servicio, se reintroduce el tratamiento con trastuzumab, y se puede completar el tratamiento planificado con el fármaco.<sup>(8)</sup>

En la última valoración realizada por la Unidad de Cardio-Oncología se constata que está clínicamente estable, y asintomática. En la figura 2 puede verse la dinámica de la FEVI en la evolución de la enfermedad de la paciente. Desde el punto de vista oncológico, la paciente está libre de enfermedad.



La flecha roja indica el momento del diagnóstico de ICC. La flecha verde indica el momento de la reintroducción del trastuzumab.

**Fig. 2** - Dinámica evolutiva de la FEVI (%).

## Discusión

La paciente fue tratada con trastuzumab en adyuvancia por el fenotipo Luminal B Her2 positivo acorde a las recomendaciones establecidas en las guías internacionales e institucionales para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama.<sup>(3,8)</sup> La paciente recibió antraciclinas y luego, un taxano, que unido a la obesidad, constituyen factores de riesgo y predisponentes para incrementar la probabilidad de incidencia de cardiotoxicidad. Esta representa la limitante de dosis más, comúnmente, asociada al trastuzumab, aunque en líneas generales, es muy bien tolerado. Están demostrados como factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de la cardiotoxicidad por trastuzumab: la edad mayor a 50 años, la obesidad, y la exposición previa a antraciclinas.<sup>(6)</sup>

Frecuentemente, se presenta como un descenso asintomático de la FEVI, pero también puede manifestarse como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), que si bien es reversible en la mayoría de los casos cuando se suspende el tratamiento o se realiza el tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca, esta puede ser, ocasionalmente, fatal. La probabilidad de desarrollar ICC no está relacionada con la dosis del fármaco recibida (en la paciente solo había recibido seis dosis del fármaco), sino con la de presentar una disfunción cardíaca previa o una FEVI basal por debajo de la normalidad, haber recibido tratamiento sistémico con antraciclinas o tratamiento radiante sobre la pared torácica.<sup>(9)</sup> La paciente requirió tratamiento radiante sobre lecho quirúrgico y fosa supraclavicular homolateral que se efectuó una vez controlada su ICC, y haber reiniciado el tratamiento con trastuzumab el cual fue muy bien tolerado.

El diagnóstico de disfunción ventricular por quimioterápicos se basa en el descenso de la FEVI, pero existen estrategias complementarias dirigidas a un reconocimiento precoz, previo a la afectación de la FEVI. La elevación de troponinas y el descenso del *strain* longitudinal global (SLG) son marcadores de daño estructural e identifican a un grupo de pacientes con peor pronóstico. En el meta análisis de *Kalam* y otros, realizado en pacientes con disfunción ventricular por múltiples causas, el SLG fue superior a la FEVI en la predicción de mortalidad global y de eventos cardíacos mayores. El SLG podría constituirse en una herramienta para guiar el inicio de la terapia cardioprotectora en prevención primaria (en ausencia de descenso de FEVI).<sup>(10,11)</sup>

El caso reportado tuvo una evolución favorable con recuperación de la función del ventrículo izquierdo y adecuada FEVI después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Hay escasa información sobre cuánto tiempo de exposición al fármaco es necesaria para causar disfunción ventricular, o para la normalización de la FEVI. Algunos estudios reflejan que todas las pacientes que suspendieron, transitoriamente, el tratamiento con trastuzumab e iniciaron terapéutica con enalapril (losartán, si hubo intolerancia) y carvedilol, la normalización de la FEVI ocurrió en todos los casos.<sup>(12,13)</sup> El tiempo hasta la normalización de la FEVI tuvo una mediana de 49,5 días, mientras que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los betabloqueadores (BB) son eficaces en mejorar la FEVI en miocardiopatía no isquémica, que incluye disfunción del ventrículo izquierdo inducida por quimioterapia.<sup>(14)</sup>

La duración del tratamiento luego de la normalización de la FEVI es controvertida, no existen pautas claramente definidas. Con respecto al uso de estos mismos fármacos como cardioprotectores en prevención primaria, la información proviene de ensayos clínicos que incluyen pacientes que reciben quimioterapia en base a antraciclinas. En pacientes que reciben trastuzumab, la utilización de BB e IECA se ha asociado a disminución del riesgo de cardiotoxicidad y disfunción ventricular.<sup>(12,14)</sup> No obstante, aún esta estrategia permanece como carácter investigacional y no como práctica clínica convencional.

Con este régimen terapéutico, la paciente obtuvo la recuperación a los 4 meses de la función cardiovascular y la FEVI, lo que posibilitó la reintroducción del tratamiento y por ende, del pronóstico para una mejor supervivencia y calidad de vida. El reporte de este caso es un ejemplo de la importancia de la evaluación y seguimiento por un equipo multidisciplinario y la creación de unidades de Cardio-Oncología que permitan brindar el mejor plan terapéutico a pacientes que reciben tratamientos potencialmente cardiotoxicos así como brindar una adecuada orientación a las pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab en la detección más temprana de cualquier complicación cardiovascular secundaria al uso del fármaco y/o combinación a otras terapias.<sup>(15)</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Johnson CB, Davis MK, Law K, Suplher J. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: Implications for preventive health and clinical care in oncology patients. *Can J Cardiol.* 2016;32:900-07. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.04.008>
2. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, *et al.* Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):309-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21341>
3. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet.* 2017;389:1134-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
4. Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35:575-88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9649-6>
5. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *NPJ Precis Oncol.* 2017;1(1):31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41698017-0034-x>
6. Moilanen T, Jokimäki A, Tenhunen O, Koivunen J. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(8):1613-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2682-9>
7. American Joint Committee on Cancer. Updated breast chapter for eighth edition. 2017[acceso: 30/04/2020]. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/Breast-Cancer-Staging.aspx>
8. Soriano JL, Montejo N, Batista N, Loys J, Lima M, Castillo C, *et al.* Cáncer de mama en estadios tempranos. En: *Manual de Prácticas Médicas IV Edición. Unidad Funcional de Tumores. Tomo 1.* La Habana. Ed. Ciencias Médicas. 2012. p. 54. ISBN: 978-959-212-791-3.
9. Truong J, Yan AT, Cramarossa G. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention and management. *Can J Cardiol.* 2014;30:869-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.029>
10. Kalam K, Otahal P, Marwick T. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 2014;100(21):1673-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538>
11. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick T. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: the SUCCOUR trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(8):1098-05. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.019>
12. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of enalapril on preventing anthracycline-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(2):130-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12012-016-9365-z>

13. Florio L, Alvarez P, Gálvez T. Rol cardioprotector del carvedilol para pacientes en quimioterapia, revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos aleatorizados. *Horiz Med.* 2018;18(1):48-58. DOI: <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n1.08>
14. Manrique C, Spinetto P, Tiwari N, Romero J, Jorde U, Garcia M. Protective effect of beta-blockers on chemotherapy induced cardiomyopathy: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13 Suppl):1529. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(16\)31530-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(16)31530-3)
15. López Fernández T, Martín García A, Santaballa A, Montero Á, García R, Mazón P, *et al.* Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica: documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>

### Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de los Profesores, Dr. C. Jorge Luis Soriano García, Jefe de Servicio de Oncología del HHA y del Dr. C. Manuel Bazán Milián, Jefe de Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), por la asesoría en la atención de la paciente, y en la presentación del caso.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Daniel Carballo Torres.* Idea original, recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Mayté Lima Pérez.* Idea original, atención oncológica, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

*Daysi Luperón Loforte.* Atención cardiológica, preparación y aprobación del artículo final.

*Iván Ramón Concepción.* Atención oncológica, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.