

Mecanismos de la toxicidad cardiaca inducida por quimioterapia y radioterapia



J. Alejandro Pérez Fidalgo
Hospital Clínico Universitario
Valencia
14 de junio de 2016



Definición de cardiotoxicidad

- Inicialmente se consideraba cardiotoxicidad cualquier “toxicidad que afecte al corazón”
- Una definición más reciente consideró cardiotoxicidad alguna de las siguientes alteraciones atribuibles a un fármaco:
 - Síntomas y signos asociados a insuficiencia cardiaca
 - Reducción de FEVI en un $< 5\%$ hasta $< 55\%$ + síntomas
 - Reducción FEVI $> 5-10\%$ hasta $< 55\%$ pero sin síntomas acompañantes

Toxicidad de los agentes de quimioterapia

Agente	Toxicidad más frecuente
Fluorouracilo	Isquemia e infarto de miocardio
Antraciclinas	Miocardiopatía, miopericarditis, arritmias
Cisplatino	Hipertensión
Ciclofosfamida	Insuficiencia cardiaca, miopericarditis, arritmias
Taxanos	Insuficiencia cardiaca, isquemia, arritmias
Metotrexato	Isquemia, arritmias
Trastuzumab	Insuficiencia cardiaca
Tamoxifeno	Trombosis venosa
Radioterapia	Cardiopatía restrictiva, aterosclerosis acelerada, derrame pericárdico

Alteraciones cardiovasculares de la quimioterapia

Trastornos del ritmo
Antraciclinas
Taxanes

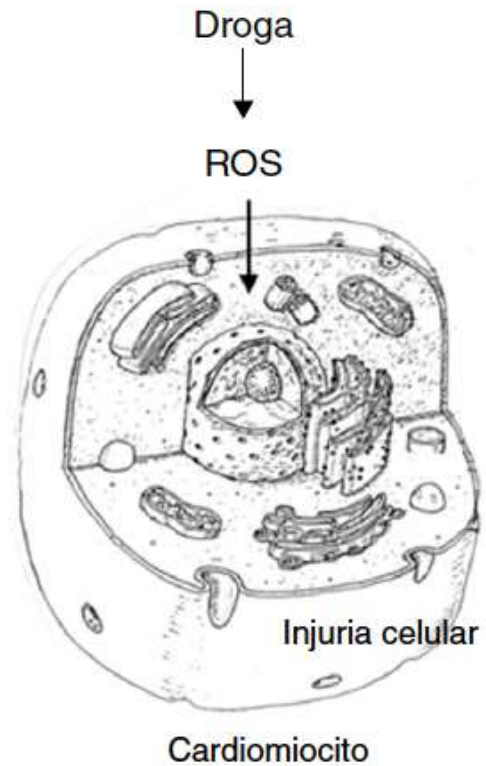
Hipertensión arterial
Bevacizumab

Isquemia cardiaca
5-FU
Capecitabina
Taxanes
Alcaloides
bevacizumab

Falla cardiaca
Antraciclinas
Trastuzumab
Inhibidores Tirosin quinasa
Ciclofosfamida
bevacizumab

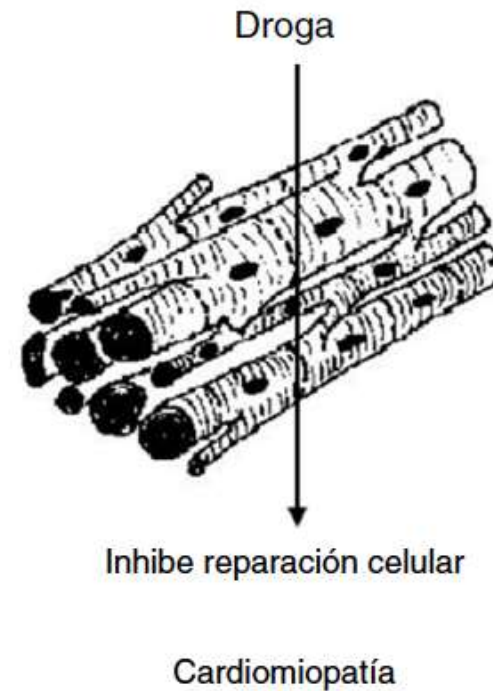
Hipotensión arterial
Etopósido
Alemtuzumab
Cetuxumab
Rituximab
IL2

Cardiotoxicidad Tipo 1

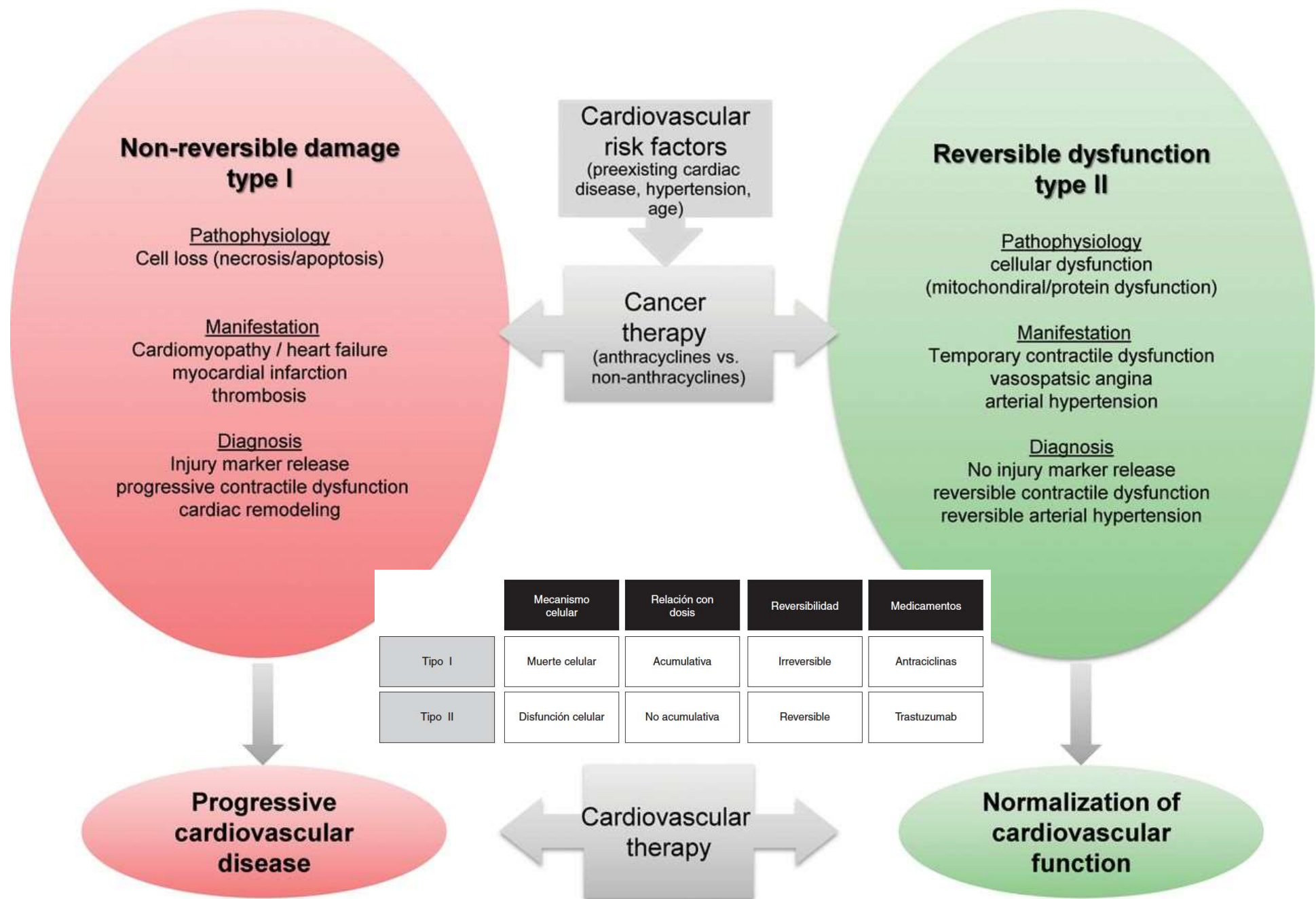


Antraciclinas

Cardiotoxicidad Tipo 2



Trastuzumab



Antraciclinas



Antraciclinas

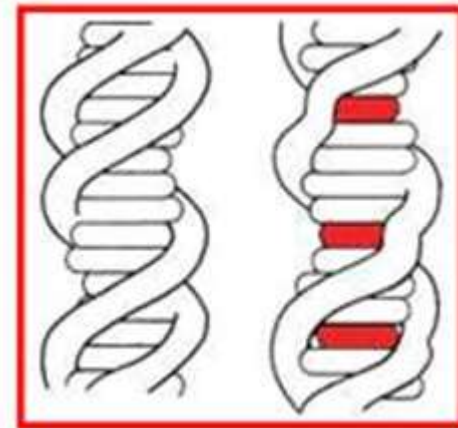
Generalidades

- Derivadas del *Streptomyces peucetius*
- Existen varios fármacos:
 - Doxorubicina o Adriamicina
 - Daunorubicina
 - Mitoxantrone
 - Epirubicina
 - Antraciclinas liposomiales: doxorubicina pegilada y no pegilada
- Empleadas en un gran número de tumores: cáncer de mama, sarcomas, linfomas, tumores ginecológicos...
- Toxicidad característica → cardiotoxicidad
 - Dosis 550 mg/m² → incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva 7% (Von Hoff 1979)-27% (Swain 2003)

Antraciclinas

Mecanismo de acción

- Inhibe la acción de la enzima topoisomerasa II responsable de iniciar la replicación del ADN lo que lleva a paralización del ciclo y muerte celular
- Induce roturas de cadena de ADN
- Además produce generación de radicales libres lo que induce un daño celular



Antraciclinas

Cardiotoxicidad

- Puede inducir un daño cardíaco agudo o crónico.
 - **Agudo:** a las 24 h de la infusión → trastornos del ritmo y raramente descenso de FEVI. Reversibles
 - **Subagudos o tardíos** → cardiomiopatía congestiva

Cardiotoxicidad por Antraciclinas

Factores de riesgo

- Dosis acumulativas
- Edad → más joven más riesgo
- Sexo → mujeres más riesgo
- Administración conjunta de otros fármacos cardiotóxicos (trastuzumab)
- Administración conjunta de radioterapia mediastínica
- Patología cardíaca previa

Cardiotoxicidad por Antraciclinas

Factores de riesgo

- **Dosis acumulativas**

- Dosis 400 mg/m² → 3% insuficiencia cardiaca (ICC)
- Dosis 550 mg/m² → incidencia de ICC 7% (Von Hoff 1979)-27% (Swain 2003)
- Tumores pediatricos:
 - Dosis de 100 mg/m² causan una tendencia a incrementar alteraciones asintomaticas.
 - Dosis de 270 mg/m² incrementan 4.5 veces el riesgo de presentar alguna alteración

Cardiotoxicidad por Antraciclinas

Factores de riesgo

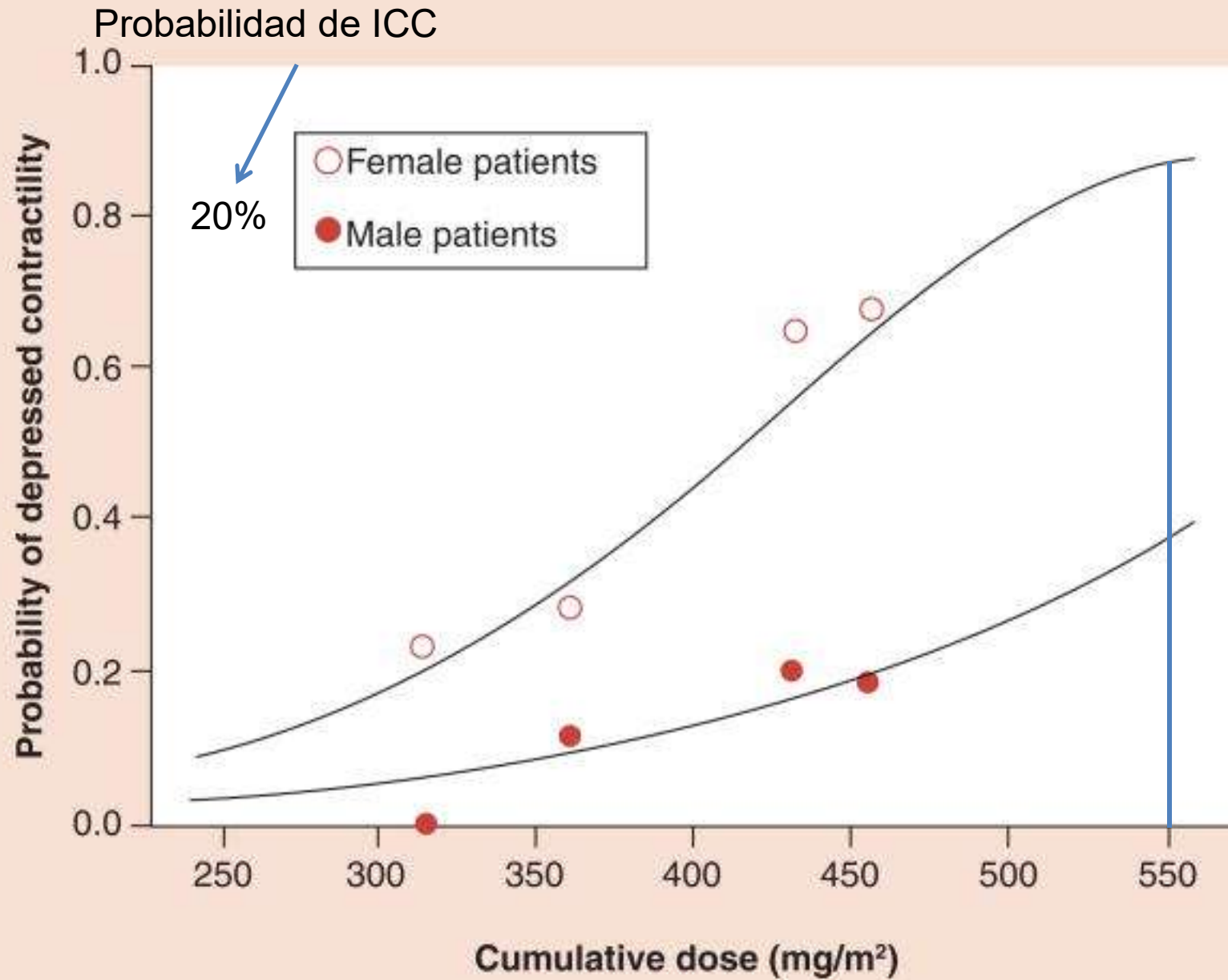
Table 3 | Cardiac monitoring schedule for patients receiving anthracyclines or other type I agents

Anthracycline cumulative dose (mg/m ² *)	Pre-treatment	During treatment	At end of treatment	First year following treatment	Years 2–5 following treatment	>Year 5 following treatment
<200	Yes	As clinically indicated	Yes	Follow-up at 1 year	Follow-up at 2 years and at 5 years	As clinically indicated
200–300	Yes	After 200mg/m ²	Yes	Follow-up at 6 months and at 1 year	Follow-up at 2 years, 3 years and at 5 years	As clinically indicated
300–400	Yes	After 200, 300 and 350mg/m ²	Yes	Follow-up at 6 months and at 1 year	Follow-up annually	Follow-up every 2 years
>400	Yes	After 200, 300, 350 and 400mg/m ²	Yes	Follow up at 3 months, 6 months and at 1 year	Follow-up annually	Follow-up annually

*Cumulative doses are given for doxorubicin; for mitoxantrone multiply dose by 0.2, for epirubicin and liposomal preparations multiply dose by 1.5.

No recomendado superar mas de 550 mg/m² de dosis acumulativas de doxorubicina

Riesgo de toxicidad por antraciclinas por sexo



Modificado de Lipshultz SE et al. NEJM 1995

Cardiotoxicidad por Antraciclinas

Factores de riesgo

Table 2 | Risk factors for the development of anthracycline cardiomyopathy

Risk factor	Hazard ratio	Reference
Prior anthracycline use (cumulative dose)	NA	Von Hoff <i>et al.</i> (1979) ²⁷
Cardiac irradiation	NA	Steinherz <i>et al.</i> (1991) ¹¹²
Other heart disease	1.53	Hershman <i>et al.</i> (2008) ¹¹³
Hypertension	1.58	Hershman <i>et al.</i> (2008) ¹¹³
Coronary artery disease	2.21	Hershman <i>et al.</i> (2008) ¹¹³

Cardiotoxicidad por doxorubicina

Factores de riesgo

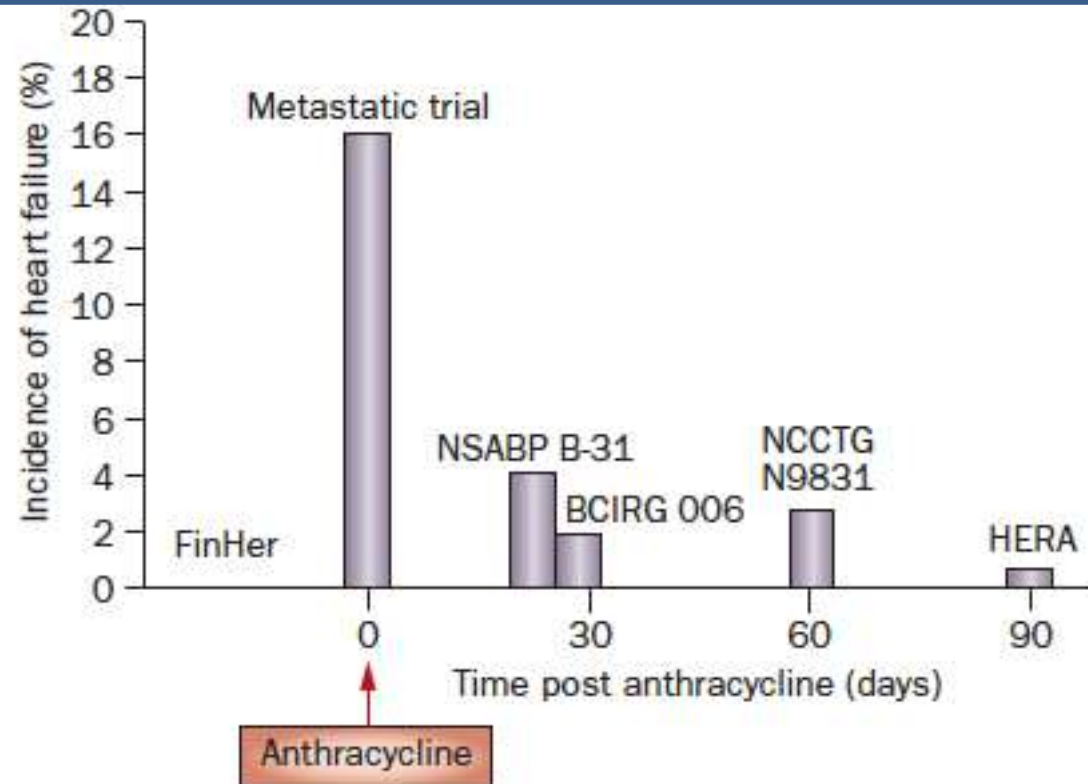


Figure 1 | Incidence of heart failure following doxorubicin and trastuzumab therapy. Incidence of NYHA class III or class IV heart failure as a factor of the interval of time between the completion of doxorubicin and administration of trastuzumab, as reported in the major adjuvant trials. In

Cardiotoxicidad por doxorubicina

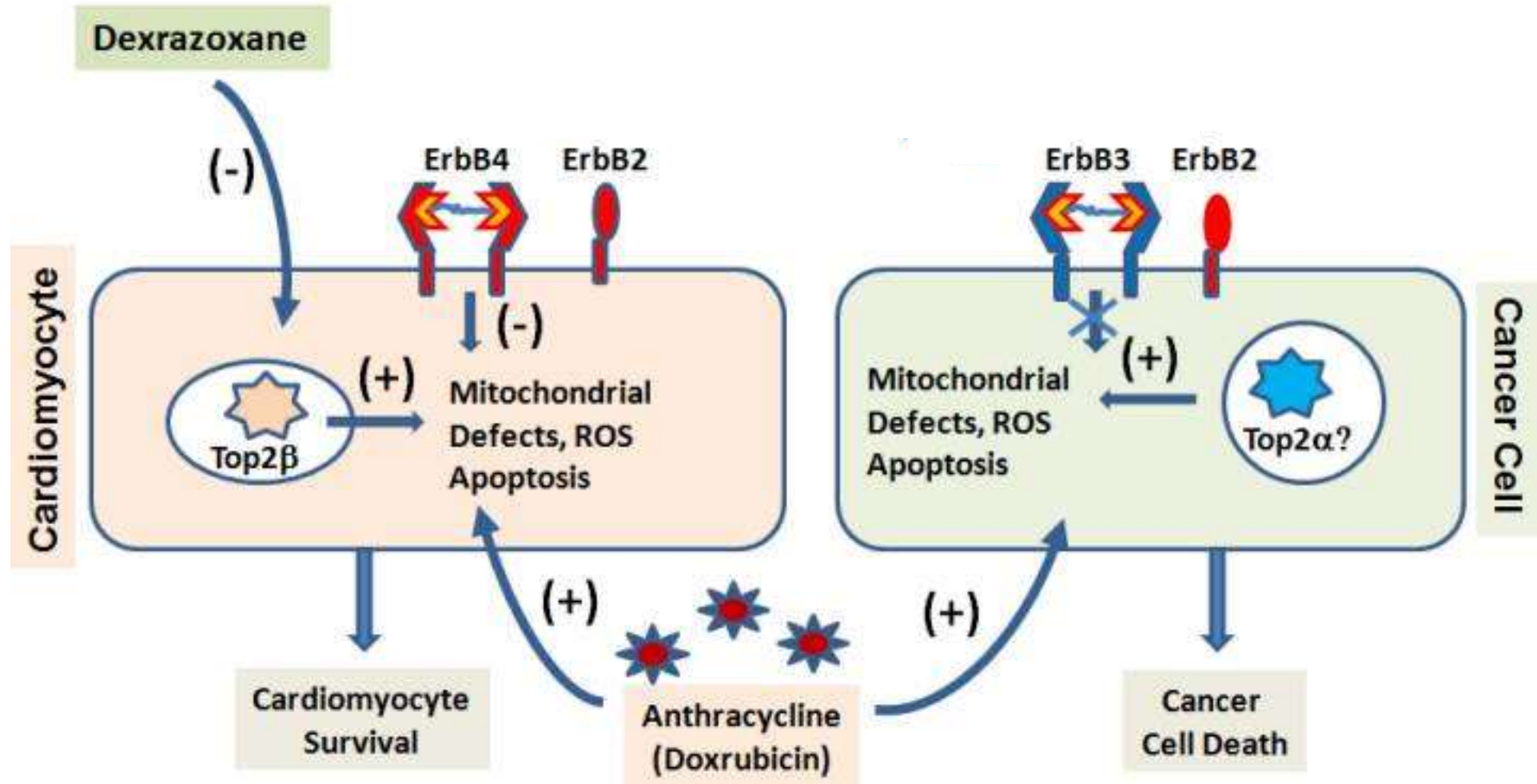
Mecanismos

La cardiotoxicidad por doxorubicina se produce mediante 5 diferentes mecanismos:

- Inhibición de topoisomerasas (3 tipos IA, IB y II)
- Radicales libres y Fe
- Deregulación del calcio
- Alteración de la endotelina-1
- Disfunción mitocondrial

Cardiotoxicidad por doxorrubicina

Mecanismos



Topoisomerasas

Mecanismos

Se considera el mecanismo principal de daño cardiaco

- Las topoisomerasas IA, IB, II regulan la replicación del DNA
- Para ello: 1) se unen al DNA, 2) inducen una rotura de doble cadena 3) rotan la doble hélice para evitar estrés inducido por torsión y 4) Reparar la rotura
- Doxorubicina inhibe la topo II formando un complejo con el DNA que impide la replicación e induce rotura de doble cadena
- En el corazón está en dos formas II alfa (nuclear) y II beta (nuclear y mitocondrial)
- A través de la inhibición de la topoiI beta → daño mitocondrial

Topoisomerasas

Antagonistas

Se han diseñado diversas estrategias para evitar este mecanismo de toxicidad

- Dexrazoxano: inicialmente considerado solamente un quelante del Fe, se evidenció que compite con doxorubicina por unirse a la Topoisomerasa II
- Se ha postulado como alternativas diseñar drogas que tengan afinidad específica por la topoisomerasa II alfa (solo la II beta en mitocondria del cardiomiocito)

Antraciclinas liposomales

Mecanismos

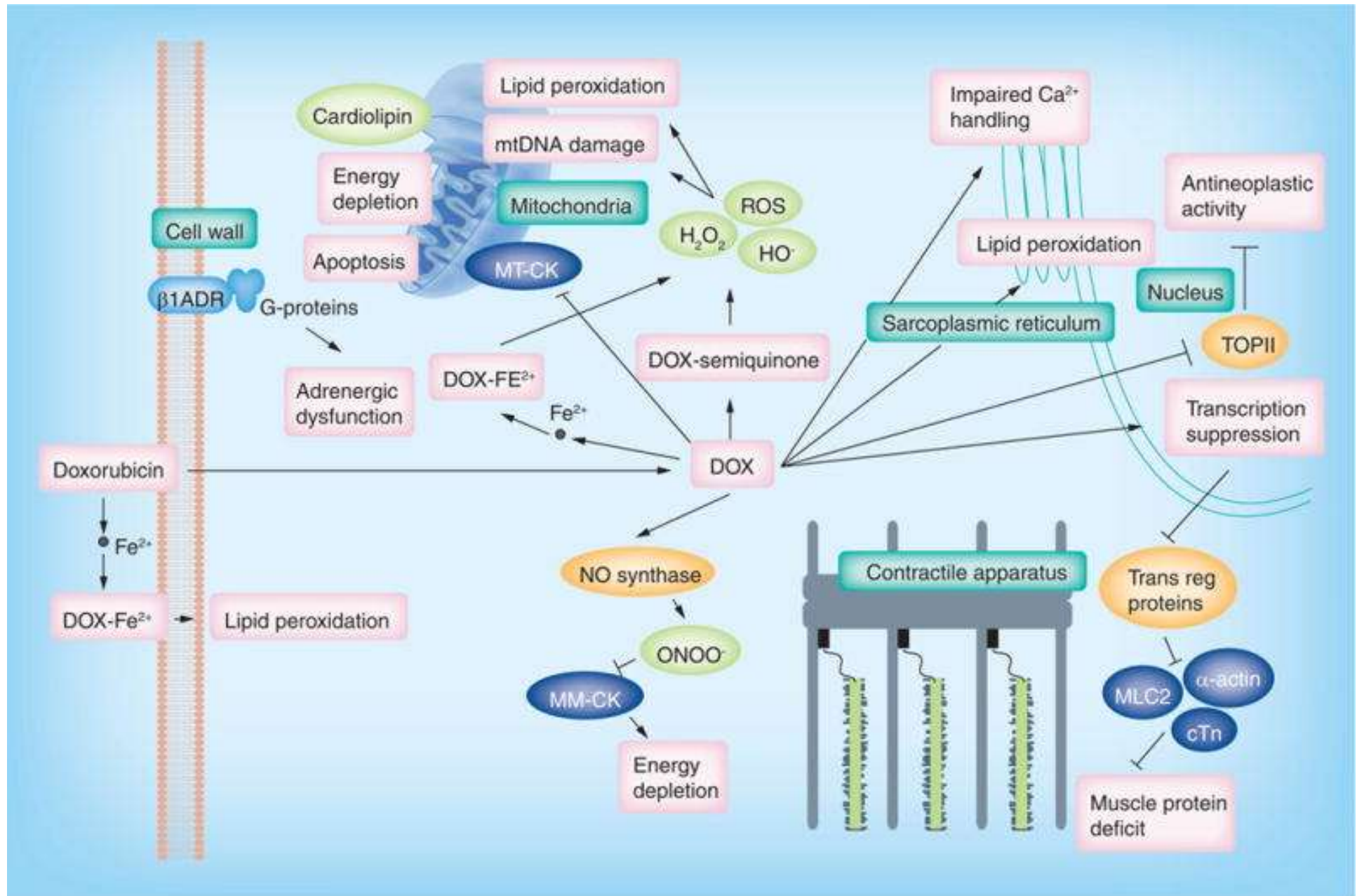
- Alteración del calcio:
- Doxorubicina interfiere con la bomba de calcio favoreciendo su secuestro y una sobrecarga de Ca en el miocito
- La bomba de sodio también está inhibida
- Estudios con verapamilo en cambio no han demostrado efectividad
- Alteración de la endotelina-1
- La alteración de endotelina facilita la sobrecarga de Ca en el miocito
- Además induce una vasoconstricción que debido a los efectos de doxo sobre NO no es compensada por éste

Radicales libres y Fe

Mecanismos

La toxicidad aguda se considera en parte debido a este mecanismo de estrés oxidativo y de disfunción mitocondrial

- Una vez metabolizada por la NADPH-Citp450 a doxorubicina-semiquinona este compuesto se une al Fe formando radicales libre
- Este complejo reduce el O_2 a superóxido y produciendo especies reactivas de oxígeno (ERO o ROS) liberándose de nuevo doxorubicina que puede reiniciar el ciclo
- Además doxorubicina se une a la NO sintasa favoreciendo la formación de superóxido en vez de NO



Radicales libres y Fe

Antagonistas

Se han realizado estudios con quelantes del Fe con intención de revertir esta toxicidad

- Estudios con desferoxamina no demostraron utilidad
- **Dexrazoxano**: una vez metabolizado a ADR-925 este compuesto puede unirse al Fe libre reduciendo su concentración en la celular o bien evitando la formación del complejo doxorubicina-Fe → disminuye la formación de superóxido.
- Antioxidantes como el selenio o la N-acetilcisteína no han demostrado utilidad clínica

Dexrazoxano

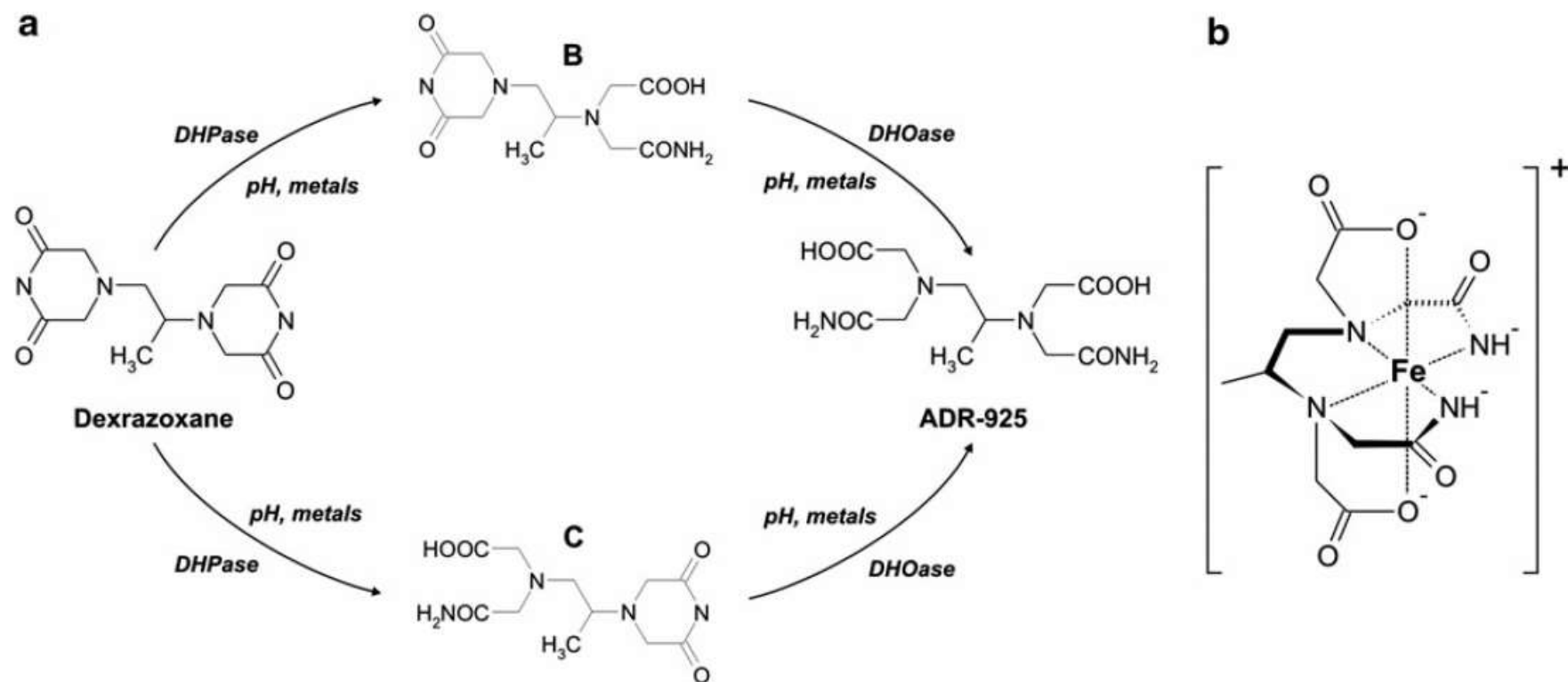


FIG. 6. Chemistry of dexrazoxane (ICRF-187). (a) Stepwise hydrolysis of dexrazoxane to intermediate metabolites B and C and iron-chelating metabolite ADR-925. (b) Chemical structure of complexes of ADR-925 with Fe^{3+} .

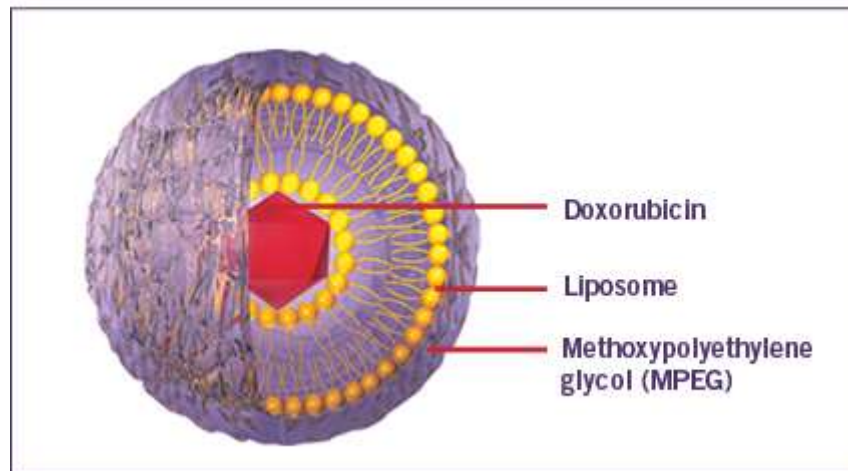
Table 1. Summary of Updated Recommendations for Use of Chemo- and Radioprotectants

Recommendation Category	2008 Recommendation
Use of dexrazoxane	
Breast cancer	
Initial use in patients with metastatic breast cancer	No change from 2002; it is recommended that dexrazoxane not routinely be used for patients with metastatic breast cancer receiving initial doxorubicin-based chemotherapy
Delayed use in patients with metastatic breast cancer who have received more than 300 mg/m ² of doxorubicin	No change from 2002; it is suggested that the use of dexrazoxane be considered for patients with metastatic breast cancer who have received more than 300 mg/m ² of doxorubicin in the metastatic setting and who may benefit from continued doxorubicin-containing therapy; treatment of patients who received more than 300 mg/m ² in the adjuvant setting and are now initiating doxorubicin-based chemotherapy in the metastatic setting should be individualized, with consideration given to the potential for dexrazoxane to decrease response rates as well as decreasing the risk of cardiac toxicity; these patients were not included in the clinical trials of dexrazoxane
Use in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer	No change from 2002; the use of dexrazoxane in the adjuvant setting is not suggested outside of a clinical trial
Other malignancies	
Use in adult patients with other malignancies	No change from 2002; the use of dexrazoxane can be considered in adult patients who have received more than 300 mg/m ² of doxorubicin-based therapy; caution should be exercised in the use of dexrazoxane in settings in which doxorubicin-based therapy has been shown to improve survival
Use in pediatric malignancies	No change from 2002; there is insufficient evidence to make a recommendation for the use of dexrazoxane in the treatment of pediatric malignancies
Other anthracycline doses and schedules	
Use in patients receiving other anthracyclines or other anthracycline dose schedules	No change from 2002; on the basis of the available data and extrapolations from the experience with doxorubicin plus dexrazoxane, the use of dexrazoxane may be considered for patients responding to anthracycline-based chemotherapy for advanced breast cancer and for whom continued epirubicin therapy is clinically indicated; data for using dexrazoxane with epirubicin for treatment of other cancers are limited; data are insufficient to make a recommendation regarding the use of dexrazoxane with other potentially cardiotoxic agents
Use in patients receiving high-dose anthracycline therapy	There are no new data addressing the use of dexrazoxane, and there are no new data regarding the clinical use of high-dose anthracyclines; thus, the panel has elected to delete this particular guideline statement, since its clinical relevance appears limited
Use in patients with cardiac risk factors	No change from 2002; there is insufficient evidence on which to base a recommendation for the use of dexrazoxane in patients with cardiac risk factors or underlying cardiac disease
Monitoring therapy	
Termination of anthracycline therapy for patients receiving dexrazoxane	No change from 2002; patients receiving dexrazoxane should continue to undergo cardiac monitoring; after cumulative doxorubicin doses of 400 mg/m ² , cardiac monitoring should be frequent; the panel suggests repeating the monitoring study after 500 mg/m ² and subsequently after every 50 mg/m ² of doxorubicin; the panel suggests that the termination of dexrazoxane/doxorubicin therapy be strongly considered in patients who develop a decline in LVEF to below institutional normal limits or who develop clinical congestive heart failure
Dose of dexrazoxane	No change from 2002; it is suggested that patients who are being treated with dexrazoxane receive dexrazoxane at a ratio of 10:1 with the doxorubicin dose, given by slow IV push or short IV infusion, 15 to 30 minutes before doxorubicin or epirubicin administration; a ratio of 10:1 with the epirubicin dose may be reasonable; however, it should be noted that the optimal dose ratio has not been determined

Antraciclinas liposomales

Antagonistas

- La variante liposomal pegilada fue desarrollada por Janssen inicialmente para tratar el sarcoma de kaposi
- La cubierta de polietilen-glicol permitía una farmacocinética más favorable distribuyendo el fármaco por la piel (órgano más afectado por el Kaposi) → lo cual motiva sdr mano-pie y una menor cardiotoxicidad



Antraciclinas liposomales

Mecanismos

- Son antraciclinas con un riesgo muy inferior de provocar cardiotoxicidad
- Esto se debe a que los liposomas no pueden pasar del espacio vascular a la microvasculatura cardiaca mientras que si se difunden bien en areas tumorales con neovasos

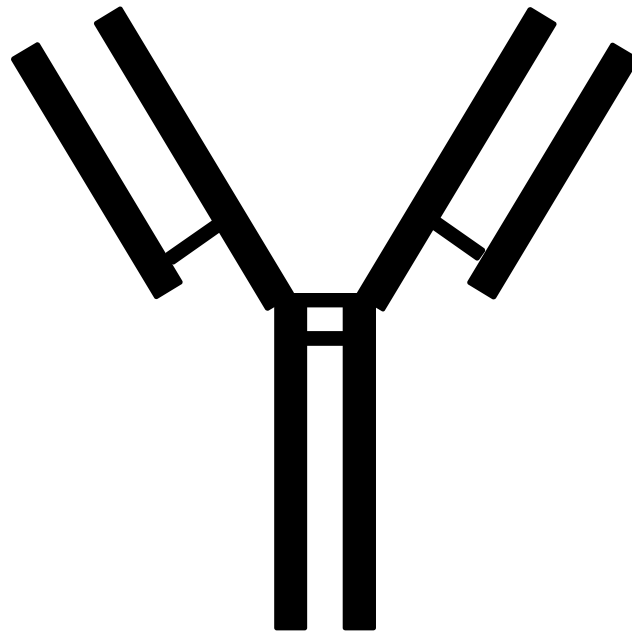
TABLE 3
Cardiac Safety of Nonpegylated Liposomal Doxorubicin

Study	No. of patients	Treatment	RR	Median OS	Cardiac safety
Harris et al. ²⁵	108	D-99 at a dose of 75 mg/m ² every	26%	16.0 mos	Cardiac events: 13% for D-99 vs. 29% for conventional doxorubicin ($P = 0.0001$); CHF: 2% for D-99 vs. 8% for conventional doxorubicin ($P = 0.0001$)
	116	3 weeks or conventional doxorubicin, 75 mg/m ² every 3 weeks	26%	20.0 mos	
Batist et al. ²⁶	142	D-99 at a dose of 60 mg/m ² + CP	43%	19.0 mos	Cardiac events: 6% for D-99/CP vs. 21% for conventional doxorubicin/CP ($P = 0.0002$); CHF: 0 patients with D-99/CP vs. 5 patients with conventional
	155	at a dose of 600 mg/m ² or conventional doxorubicin, 60 mg/m ² + CP, 600 mg/m ²	43%	16.0 mos	

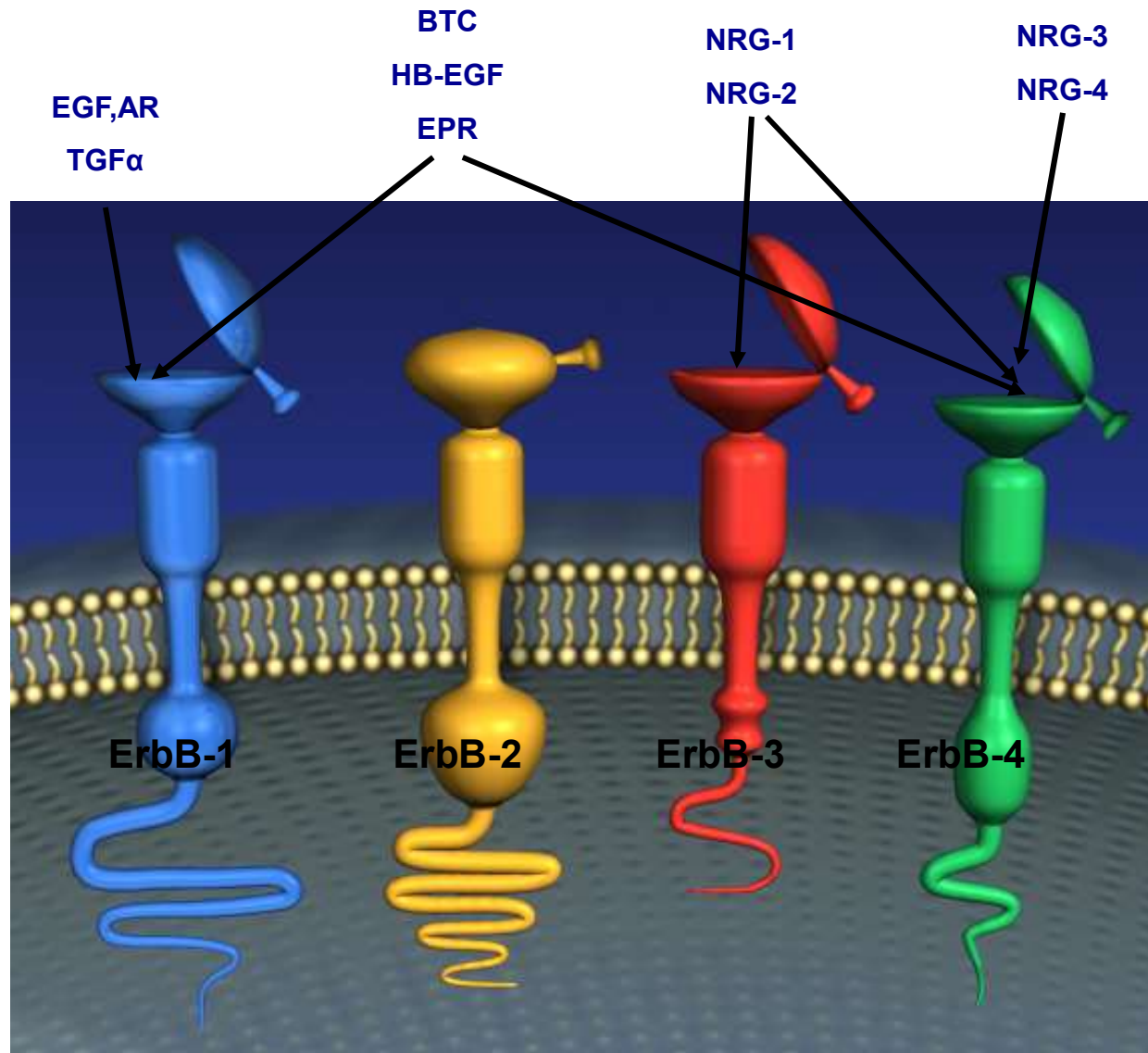
TABLE 4
Cardiac Safety of Pegylated Liposomal Doxorubicin

Study	No. of patients	Treatment	RR	Median OS	Cardiac safety
Berry et al. ³³	10	PLD at a dose of 20 mg/m ² every 2–3 weeks; cumulative doses > 400 mg/m ²	NR	NR	Significantly lower median biopsy scores with PLD vs. matched control groups receiving conventional doxorubicin ($P = 0.002$ vs. matched peak and cumulative dose; $P < 0.001$ vs. matched peak dose alone)
Gabizon and Lyass ³⁵	8	Median cumulative PLD dose, 707.5 mg/m ² ; median total anthracycline exposure, 908.5 mg/m ²	NR	NR	Median biopsy score, 0.75
Safra et al. ³⁴	42	Cumulative PLD doses of 500–1500 mg/m ²	NR	NR	Median change in LVEF of –2% and not considered clinically significant; endomyocardial biopsy scores, 0–1.5 and no cardiac symptoms
Wigler et al. ⁷	254	PLD at a dose of 50 mg/m ² every 4 weeks or conventional	27%	20.1 mos	Significantly lower risk of developing a cardiac event with PLD vs. conventional doxorubicin ($P < 0.001$); no patients with signs or symptoms of CHF with PLD vs. 10 with conventional doxorubicin
	255	doxorubicin, 60 mg/m ² , every 3 weeks	30%	22.0 mos	

Trastuzumab y tto antiHER2

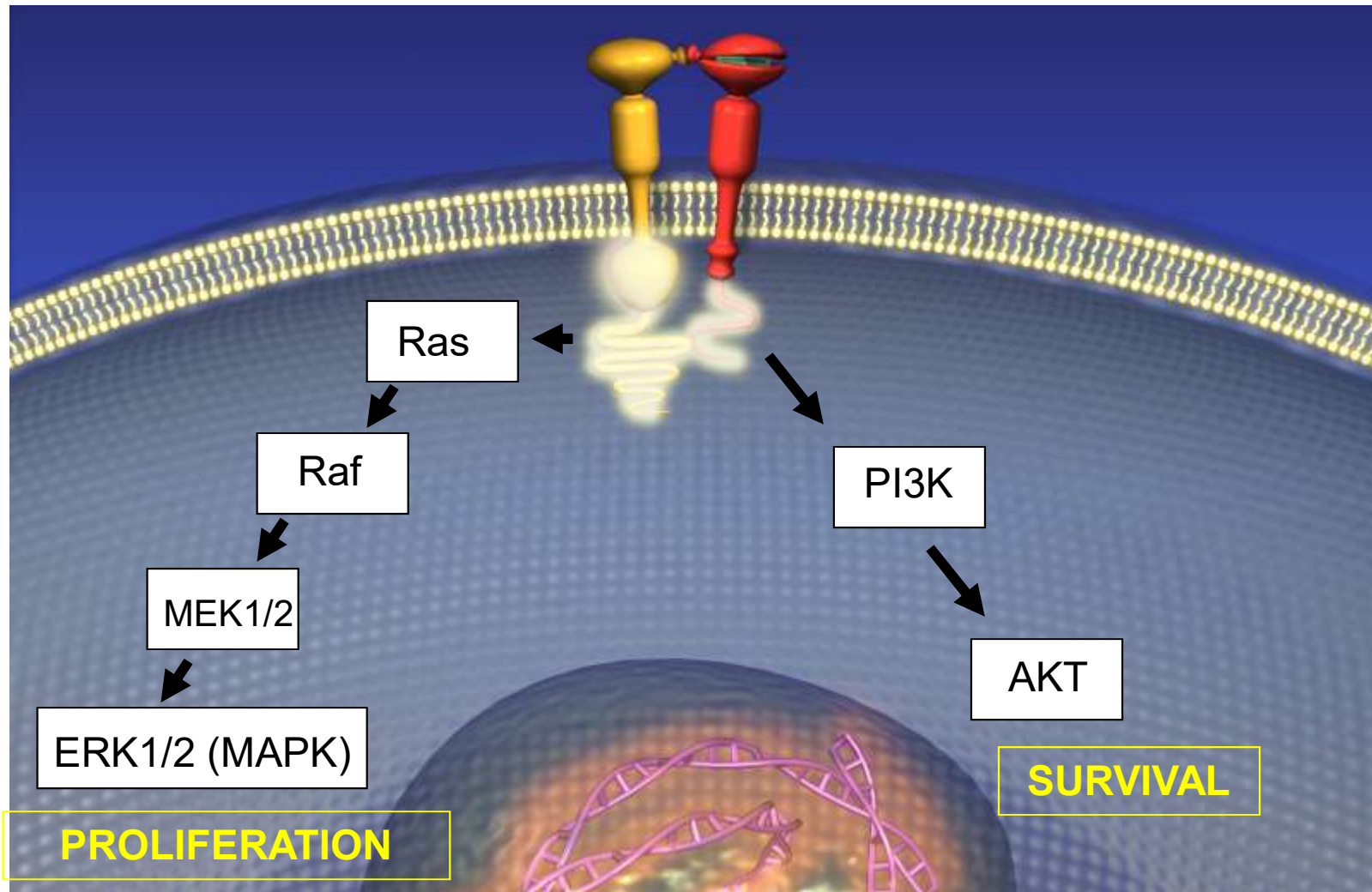


Familia de receptores HER



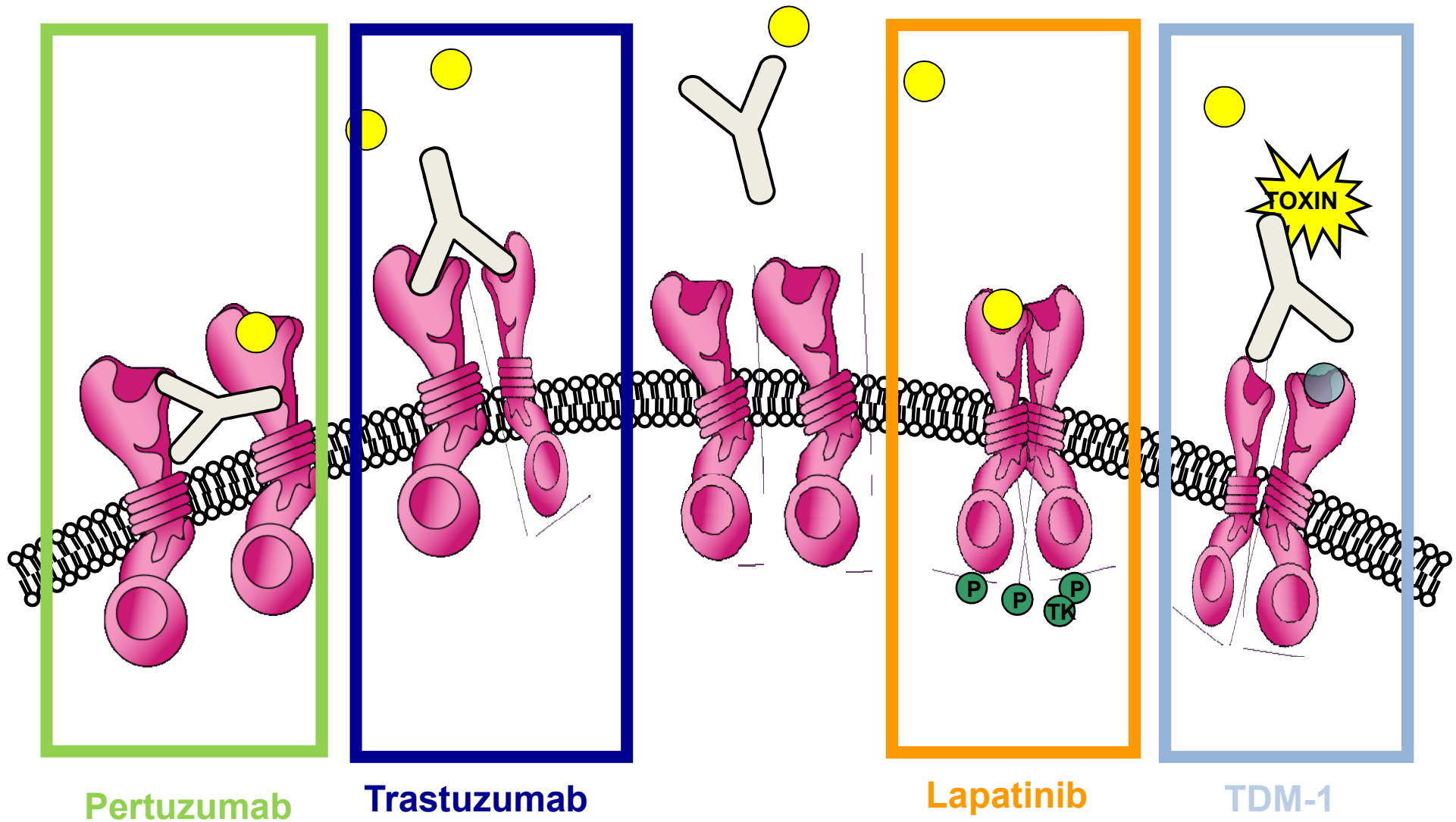
1. Holbro T, Hynes NE. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:195-217.
2. Olayioye M, et al. *EMBO J*. 2000;19:3159-3167.
3. Rowinsky E. *Horizons in Cancer Therapies: From Bench to Bedside*. 2001;2:3-35.

Familia de receptores HER



1. Gullick W. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:75-82.
2. Marmor M, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:903-913.
3. Schlessinger J. *Cell*. 2000;103:211-225.

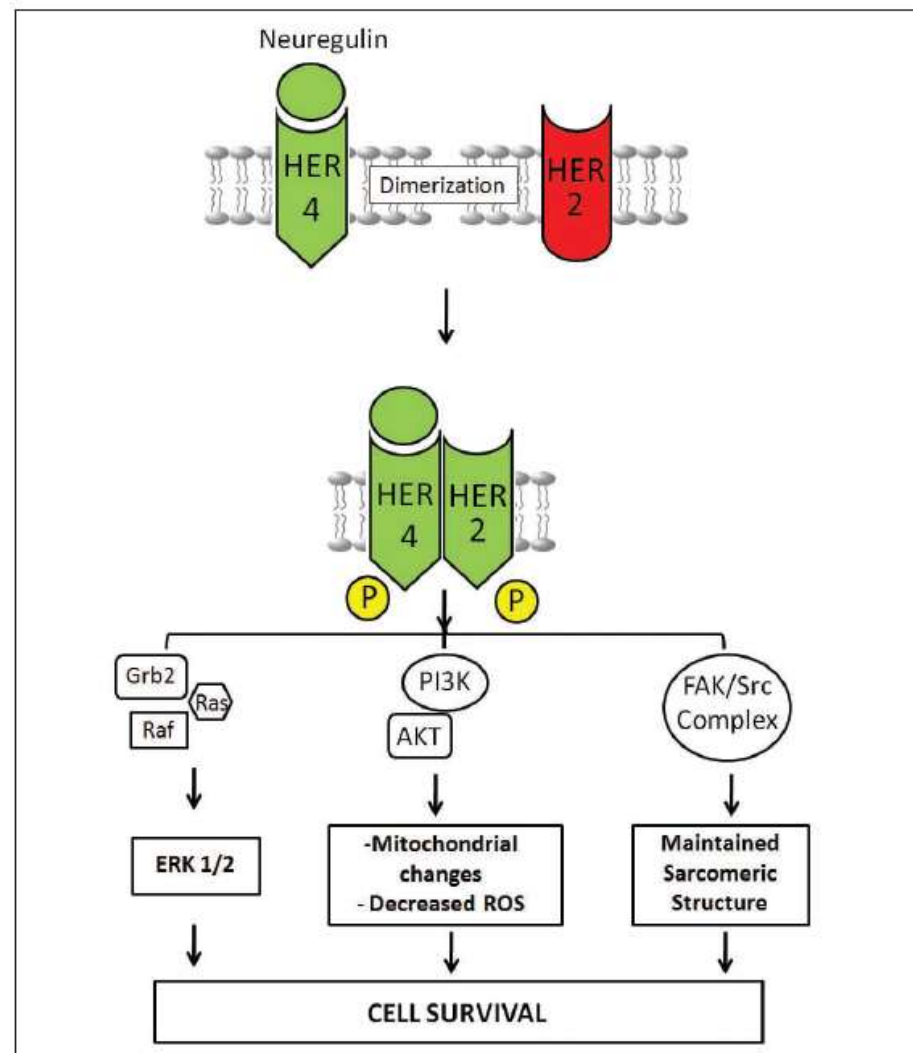
Fármacos antiHER2

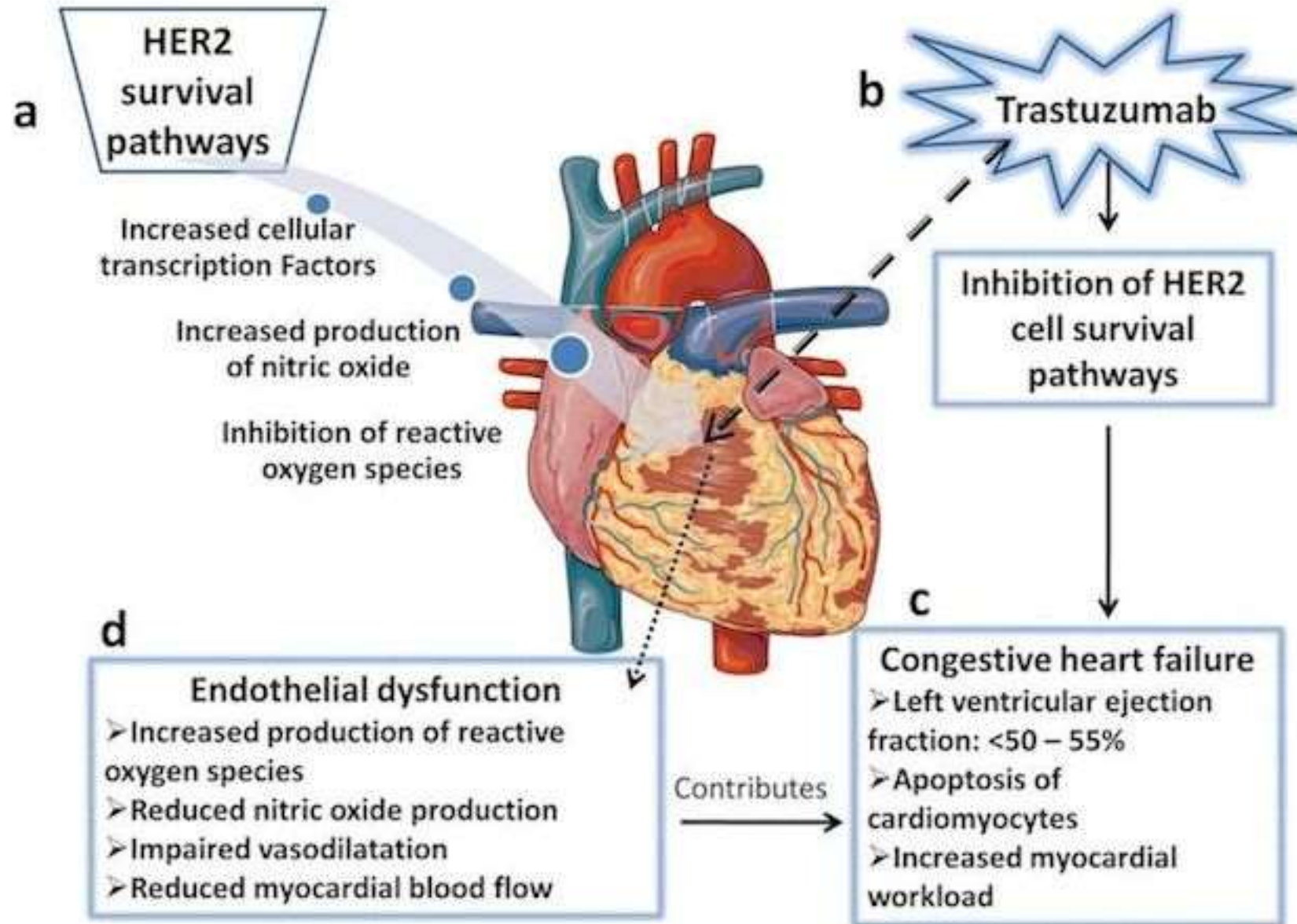


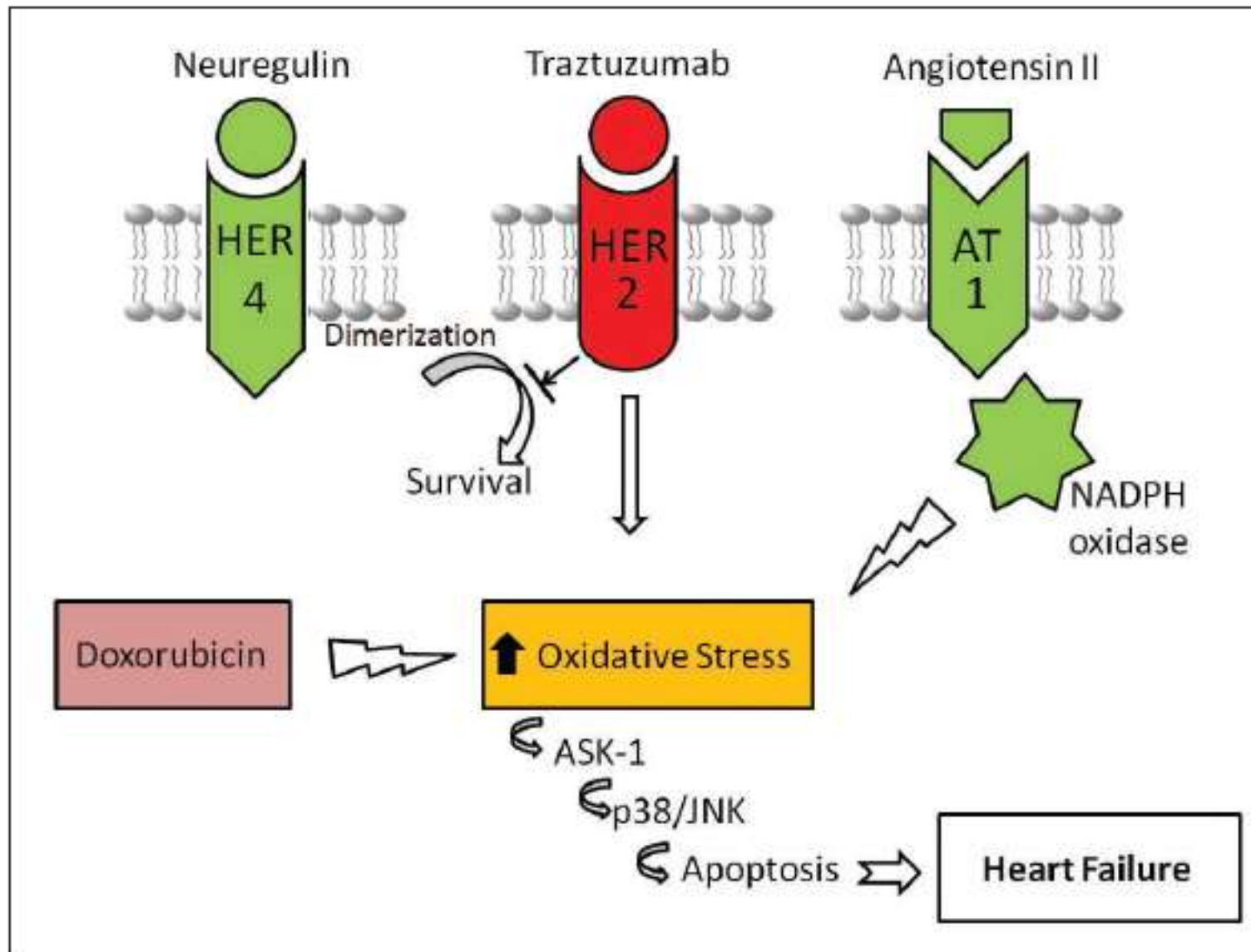
Cardiotoxicidad por trastuzumab

Mecanismos

- En el cardiomiocito → la formación de heterodímeros HER2-HER4 dependientes de neoregulina-1 (NRG-1) activa una señal de trasducción que constituye un potente regulador de crecimiento celular y proliferación ante situaciones de estrés

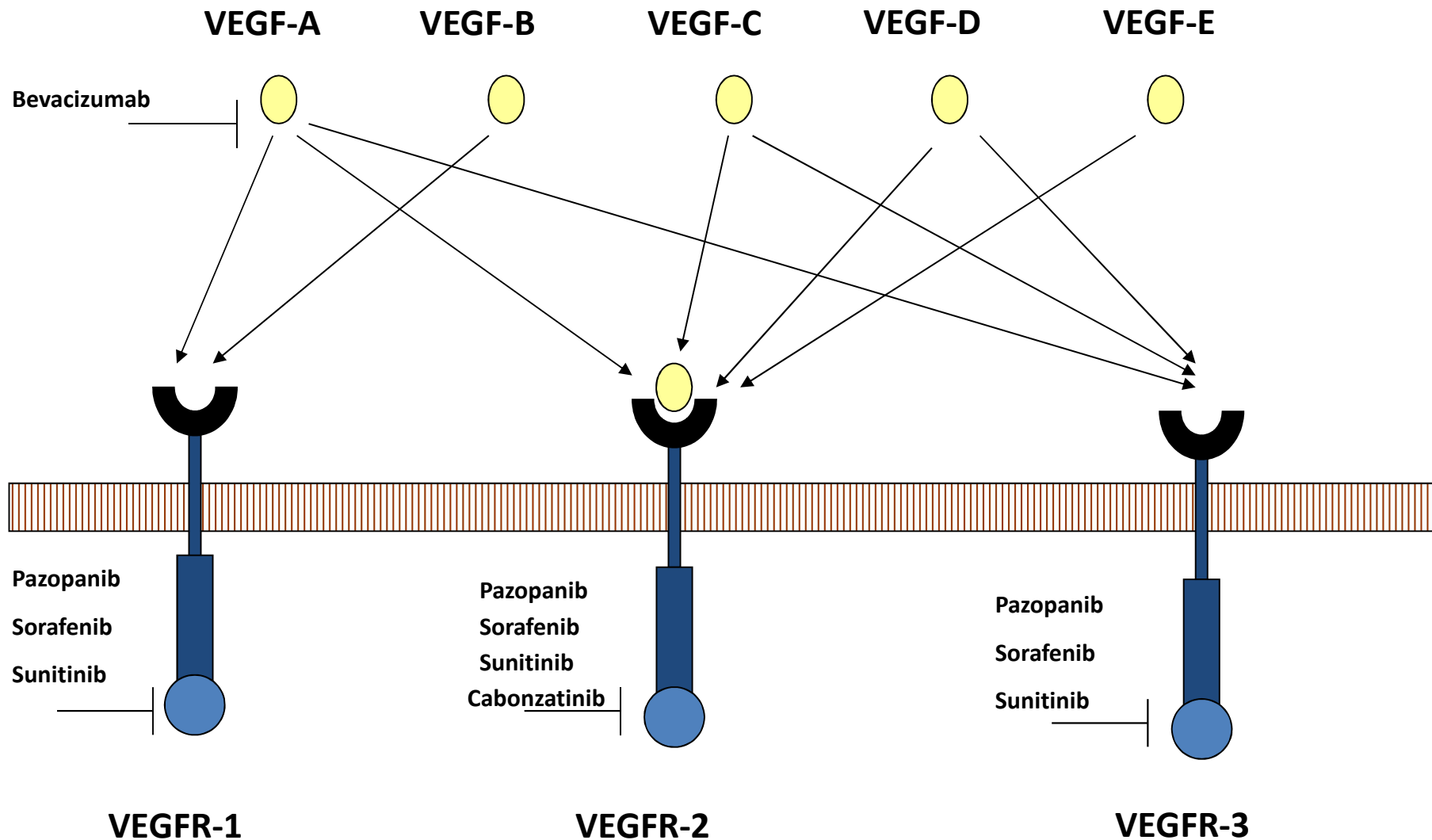






Inhibidores de tirosinquinasa





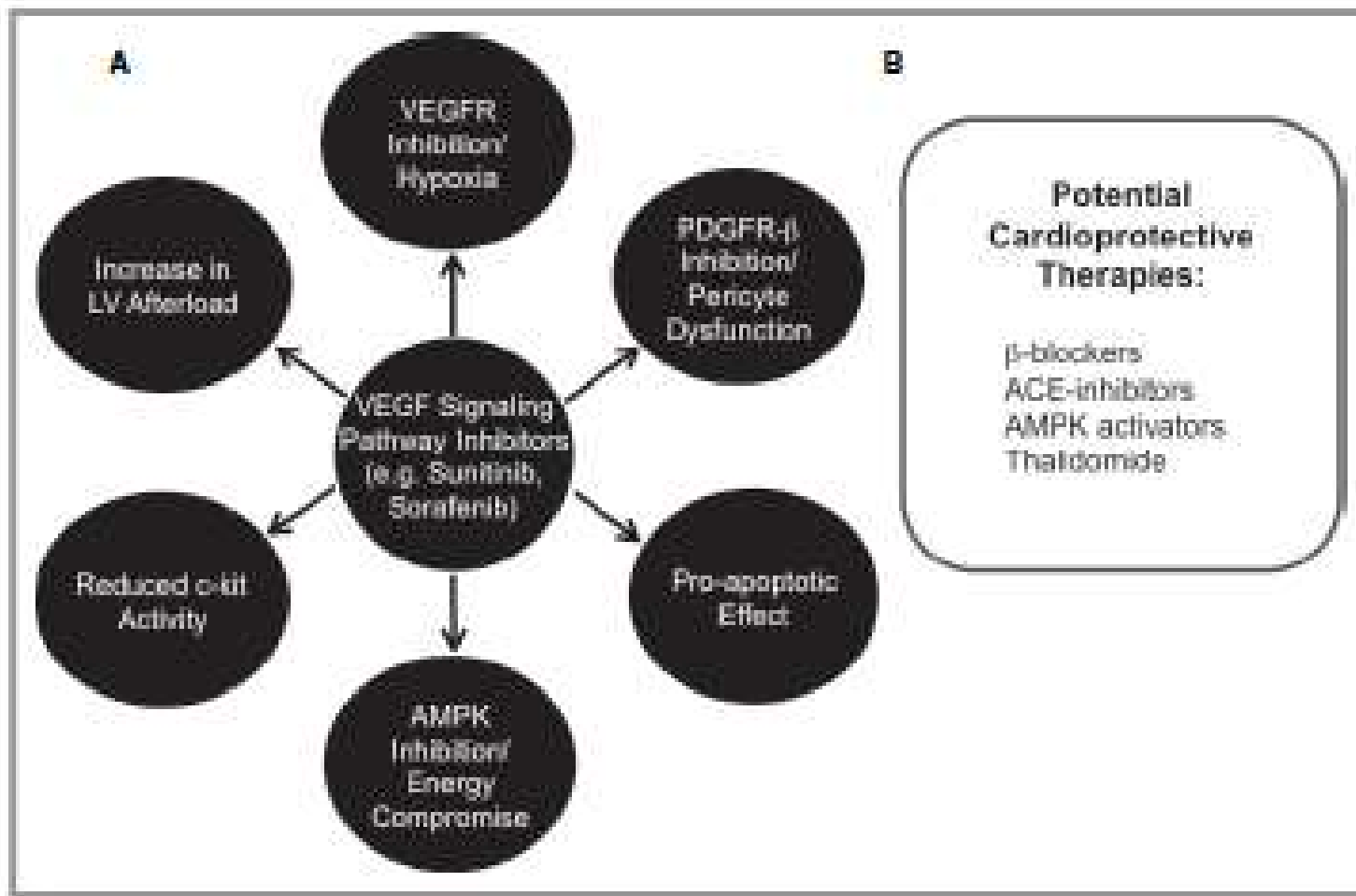
La familia de receptores de membrana VEGFR y los factores de crecimiento que con éstos interaccionan desempeñan un papel fundamental en la angiogénesis. Esta vía constituye una importante diana terapéutica para distintos fármacos

Inhibidores de tirosinquininas

Mecanismos

Algunos inhibidores de TK inducen hasta un 19-47% de HTA y un 4-8% de Insuficiencia cardiaca

- El mecanismo suele ser debido a inh off-target de otras quininas
- HTA → secundaria a un incremento en la endotelina y un descenso en la vía de señalización del NO
- Insuf Cardiac → La vía de VEGF – HIF1alfa es crucial en los mecanismos de cardioprotección inducidos por stress.
- Inhibidores de vía PDGFR → disfunción coronaria microvascular por alteración pericitos



Radioterapia



Radioterapia

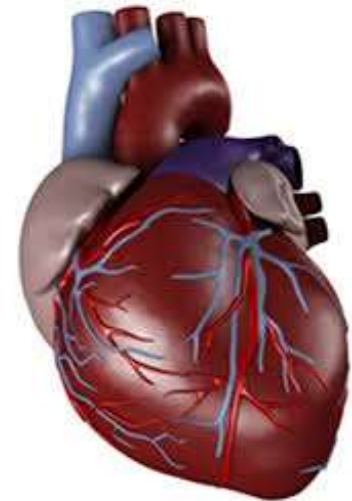
Generalidades

- La radioterapia es un tratamiento local que utiliza radiaciones ionizantes que finalmente induce la formación de radicales libres en tejido tumoral
- Sólo la RT torácica es potencialmente cardiotoxica → tto del enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón y cáncer de mama
- La causa de muerte más frecuente por causa ajena al cáncer en pacientes con enfermedad de Hodgkin son los eventos cardiovasculares

Radioterapia

Mecanismos

- Sus mecanismos no son del todo claros
- Se considera que la RT induce un daño microvascular en tejido cardiaco
- La RT causa adicionalmente una inflamación que induce proliferación endotelial y formación de trombos de fibrina que obstruirían parcialmente los capilares miocárdicos con pequeñas areas de isquemia y fibrosis cardiaca.
- En los grandes vasos RT induce un incremento de la aterosclerosis
- Pericardio → derrame pericárdico



Radioterapia

Factores de riesgo

- Edad
 - Hipertension
 - Diabetes mellitus
 - Dislipemia
 - Antecedentes de cardiopatía isquémica
 - Tabaco
-
- Dependiente de técnicas de radioterapia

Predisposición genética a la cardiotoxicidad

original article

Annals of Oncology 18: 1335–1341, 2007
doi:10.1093/annonc/mdm181

**Role of the HER2 [Ile655Val] genetic polymorphism
in tumorigenesis and in the risk of trastuzumab-related
cardiotoxicity**

Recommendations for Genetic Testing to Reduce the Incidence of Anthracycline-induced Cardiotoxicity

Folefac Aminkeng, BMLS, PhD^{1,2}, Colin JD. Ross, PhD^{2,3}, Shahrad R. Rassekh, MD, MHSc^{2,4}, Soomi Hwang,

RARG rs2229774, *SLC28A3* rs7853758 and *UGT1A6* rs17863783 variants currently have the strongest and the most consistent evidence for association with ACT. Genetic variants in *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCB1*, *ABCB4*, *CBR3*, *RAC2*, *NCF4*, *CYBA*, *GSTP1*, *CAT*, *SULT2B1*, *POR*, *HAS3*, *SLC22A7*, *SCL22A17*, *HFE* and *NOS3* have also been associated with ACT, but require additional validation.

We recommend pharmacogenomic testing for the *RARG* rs2229774 (S427L), *SLC28A3* rs7853758 (L461L) and *UGT1A6**4 rs17863783 (V209V) variants in childhood cancer patients with an indication for doxorubicin or daunorubicin therapy (Level B - moderate). Based on an overall risk stratification, taking into account genetic

and clinical risk factors, we recommend a number of management options including increased frequency of echocardiogram monitoring, follow-up, as well as therapeutic options within the current standard of clinical practice.



Muchas gracias

J. Alejandro Pérez Fidalgo
Servicio de Oncología Médica