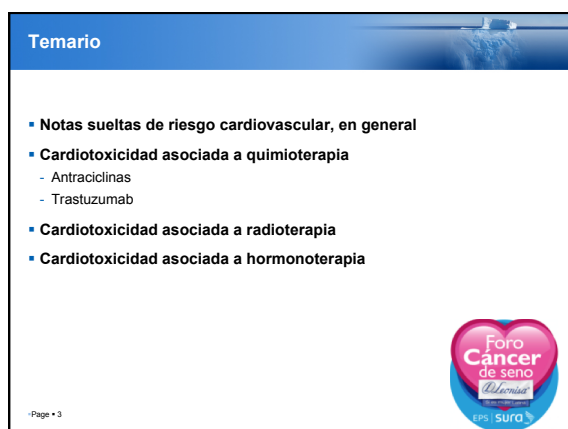
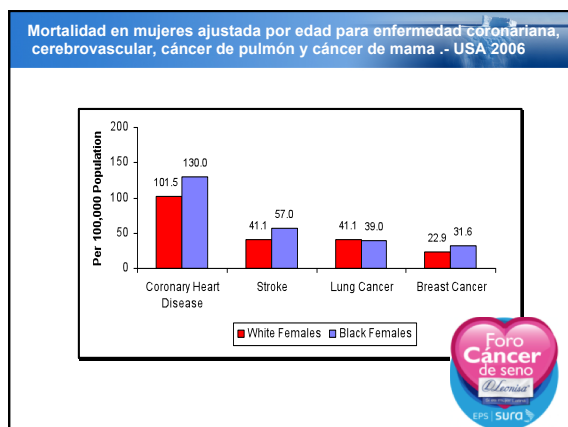
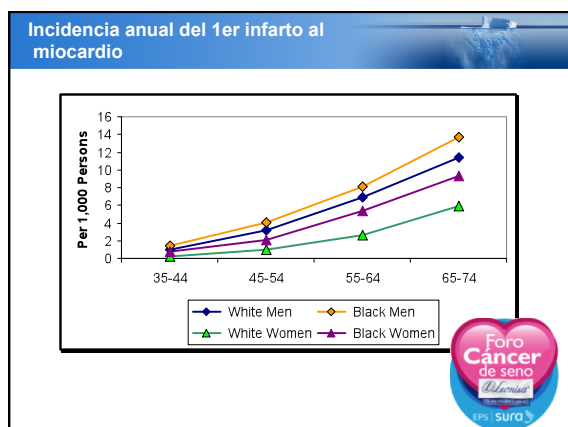


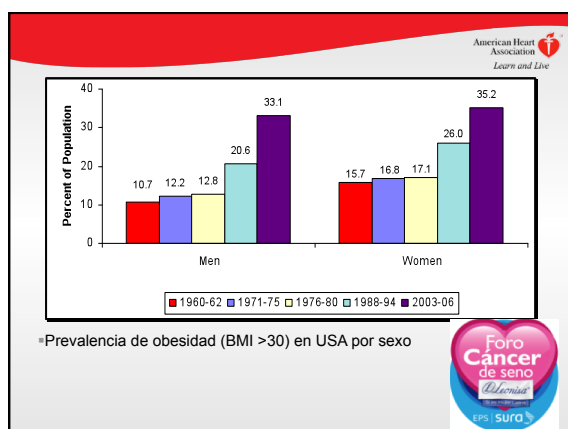


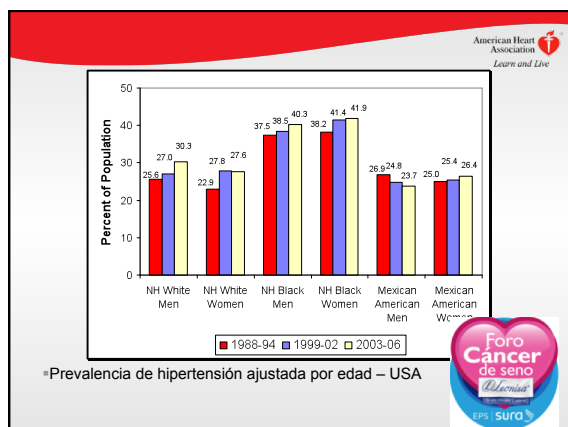


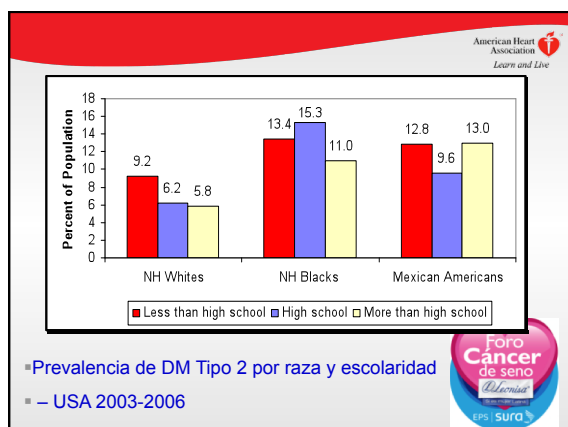
















Síndrome Metabólico

Definiciones

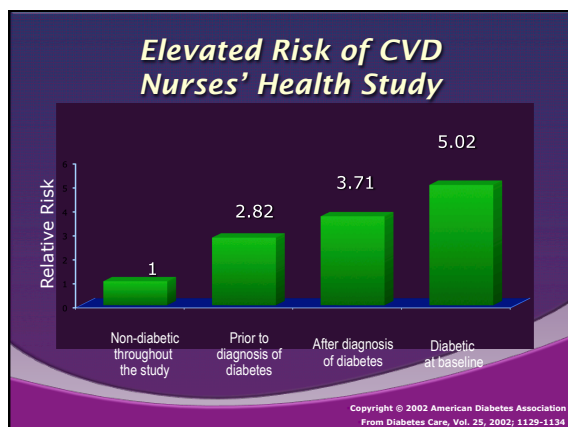
-AHA	-IDF
- Tres o más de las siguientes: - Circunferencia de la cintura >102 cm en varones, >88 cm en mujeres - Triglicéridos > 150 mg/dL (o en tratamiento) - HDL colesterol <40 en varones, <50 en mujeres - Presión arterial >130/85 - Glicemia > 100 mg/dL (o en tratamiento)	- Tres o más de las siguientes: - Circunferencia de la cintura >94 cm en varones, >88 cm en mujeres - Triglicéridos > 150 mg/dL (o en tratamiento) - HDL colesterol <40 en varones, <50 en mujeres - Presión arterial >130/85 - Glicemia > 100 mg/dL (o en tratamiento)

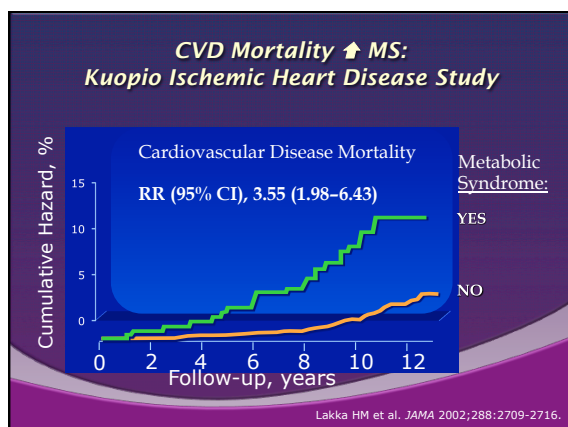
Redig A, et al. Am J Med. 2010 January ; 123(1): 87

Page 11

Foro Cancer de seno
Alameda
EPS sura







Incremento de peso en pacientes que reciben quimioterapia

Cáncer de mama que reciben quimioterapia adyuvante
n=49

Índice de masa corporal	Cambio promedio en el peso (1 año)	Comentarios
Normal	+ 2.0 kg	Torso / brazos No ejercicio Tamoxifén
Sobrepeso	- 1.5 kg	
Obesa	- 2 kg	

Nissen MJ. Changes in Weight and Body Composition in Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2011 Mar;11(1):52-6.

Foro Cancer de seno
Altemus
EPS sura

Riesgo Cardiovascular

A resaltar

Mortalidad - Cardiovascular – 120 / 100.000 - Cáncer de mama – 30 / 100.000	Infarto al miocardio - Aumenta con la edad - En mujeres alcanza 1% / año, aprox.
Obesidad Entre 34% de la población (USA)	Hipertensión arterial Entre 25-43% de la población
DM Tipo 2 5-15% de la población (USA)	Riesgo cardiovascular - HR 3.5 con S. Metabólico (a 12% @ 10 años) - HR 5 con DM Tipo 2

Page • 16 Chalasani P. Caring for the Breast Cancer Survivor: A Guide for Primary Care Physicians. The American Journal of Medicine, Vol 123, No 6, June 2010





Complicaciones cardiovasculares por quimioterapia en cáncer de mama

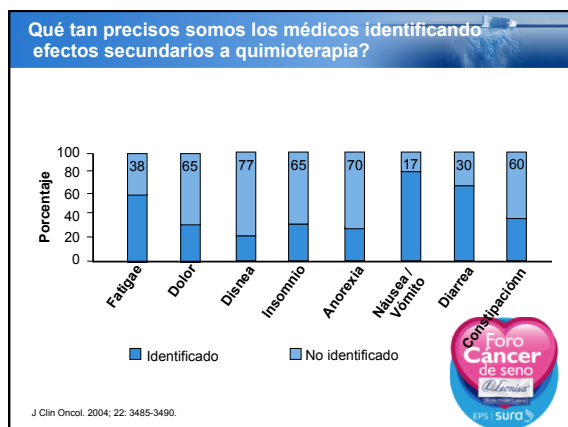


Guías de la NCI (USA): Clasificación de la cardiotoxicidad

GRADO	1	2	3	4	5
Disfunción ventricular izquierda	Asintomática FEVI 50% a 60%; SF < 24% to 30%	AsintomáticaF EVI 40-50%; SF < 15% to 24%	ICC sintomática que responde; EF < 20% to 40%; SF < 15%	ICC refractaria o FEVI < 20%; Intervenciones como Trasplante o cirugía de reducción de ventrículo - requeridas	Muerte

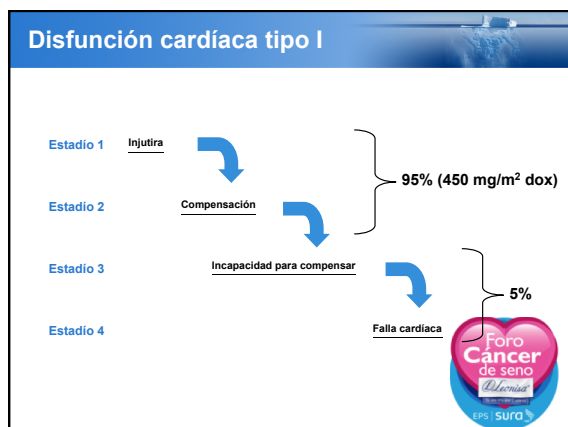
NCI Guidelines: Common Toxicity Criteria, 2001; 1-12.

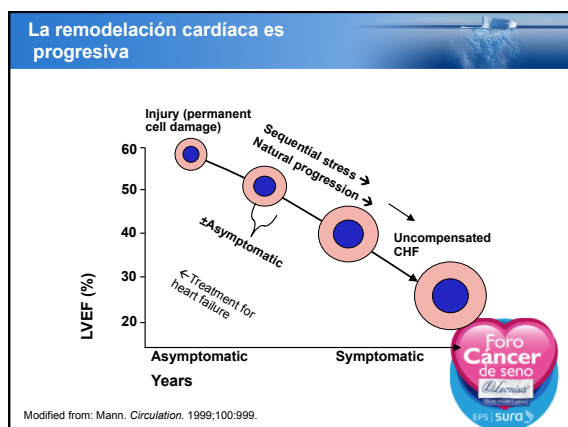


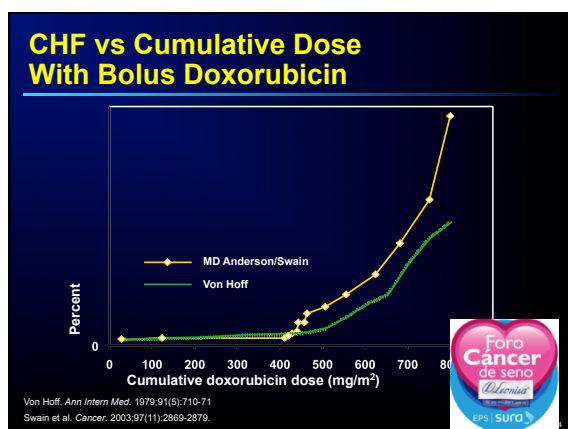


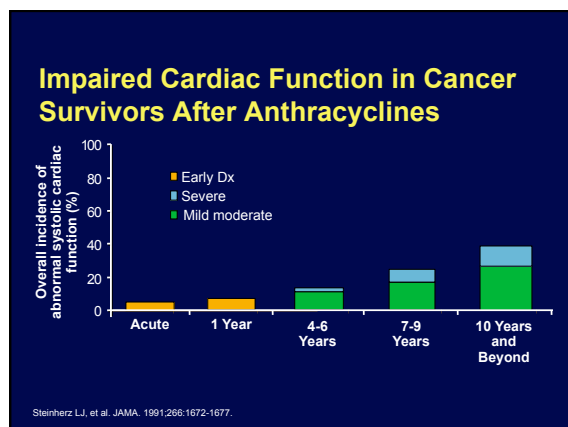


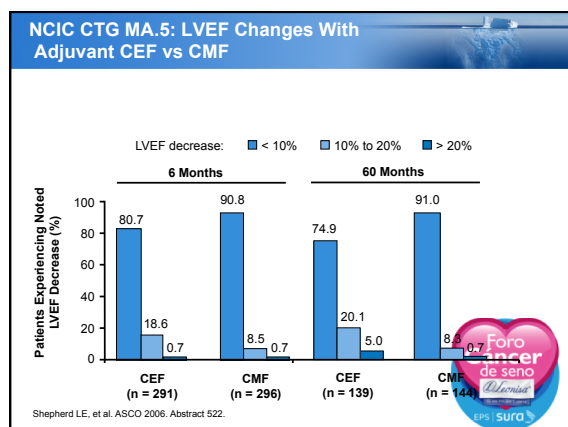
- Tipos de cardiopatía asociadas a quimioterapia**
- I
 - Relacionada a la dosis acumulada
 - Irreversible (muerte celular)
 - Cambios típicos con la biopsia
 - Doxorubicina es la droga modelo
 - II
 - No requiere de dosis acumulada
 - Reversible (disfunción celular)
 - Ausencia de cambios similares a los de antraciclinas
 - Trastuzumab es el ejemplo
- Foro Cancer de seno**
Alameda
EPS sura

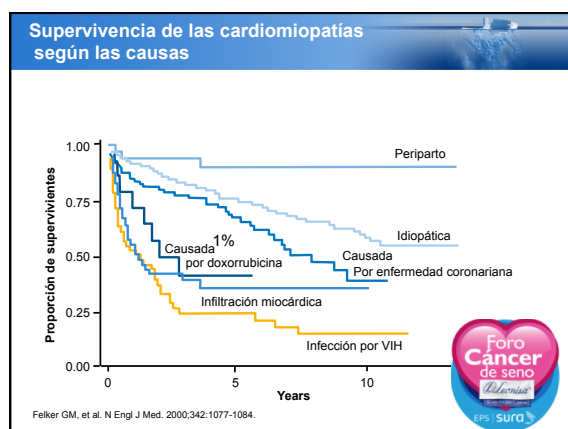












Cardiotoxicidad asociada a antraciclinas

Mensajes

Antraciclinas	Se usan porque son superiores (2.7%) a las no-antraciclinas
Cardiotoxicidad	- Daño irreversible (Tipo I) 8-30% de pacientes tienen disminución de la FEVI 2-8% tienen ICC – en los siguientes 10 años
FR	- Edad mayor de 50 años - Hipertensión (otras comorbilidades cardíacas) - Dosis acumulativa ≥ 450 mg/m² (MBC), ≥ 360 mg/m² (EBC) - Combinación con Trastuzumab
Desenlace	Supervivencia a 5 años de ICC clínica (NYHA III/IV): 33-50%

Page 28



Manejo de cardiotoxicidad Tipo I

- Para daño cardíaco asociado a antraciclinas**
 - Muy similar a otras fallas cardíacas irreversibles
 - Tratamiento similar a otras formas de falla cardíaca
 - Evitar esquemas cardiotóxicos
 - Controlar la hipertensión
 - Promover cambios en el estilo de vida
 - Intervención farmacológica
 - Considerar trasplante cardíaco



Cardiotoxicidad por Trastuzumab



Phenotypic Analysis of erbB2 Knockout Mouse Myocardium

erbB2-floxed

erbB2-CKO

Trichrome staining

Transmission EM

Transmission EM

m = ↑ mitochondria
Arrows = ↑ vacuoles

Crone SA, et al. Nature Medicine. 2002;8:459-465.

Cardiomiopatía asociada a trastuzumab

Definición y características

•Criterios de la CREC

- Disminución FEVI global / septal
- Síntomas asociados a ICC
- Signos asociados a ICC
 - Galope S3
 - Taquicardia
- Caída de la FEVI $\geq 5\%$ a $\leq 55\%$ con síntomas de ICC
- Caída de la FEVI $\geq 10\%$ a $\leq 55\%$ sin síntomas de ICC

•Características clínicas

- 79% responden a manejo médico
- 5-50% son asintomáticas
- Más severa con
 - Antraciclina (16%)
 - Paclitaxel (7% asintomáticas, 3% sintomáticas)
 - Docetaxel (1% sintomáticas)
 - Vinorelbina
 - Gemcitabina
 - Doxorrubicina lipos

Martín M, Esteve F-J, Alba E, et al. Cardiotoxicity While Optimizing Treatment Efficacy With Trastuzumab: Review and Expert Recommendations. *Oncologist* 2009 14: 1-11

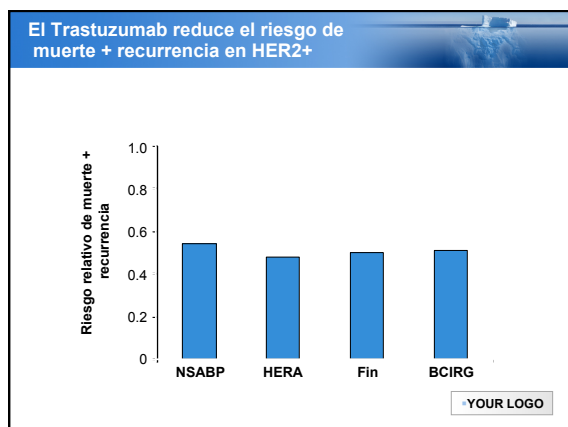
Page • 32

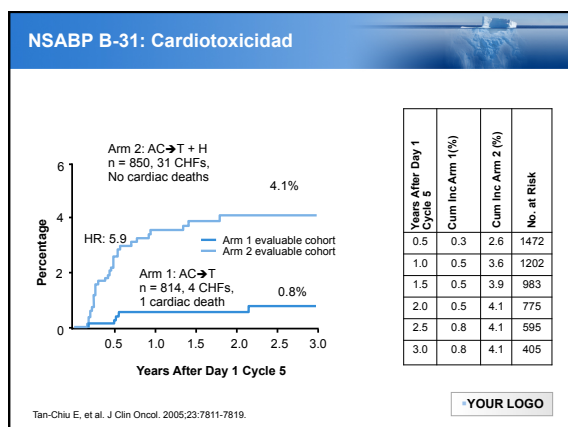
Trastuzumab en enfermedad metastásica

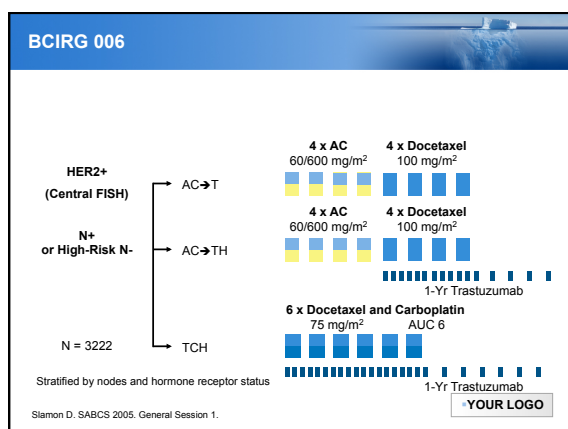
Agente	Disfunción ventricular
Estudios fase II	
Trastuzumab	2%
Trastuzumab + Paclitaxel	31%
Estudio fase III	
Trastuzumab + Doxorrubicina	27%
Trastuzumab + Paclitaxel	13%
Doxorrubicina	8%
Paclitaxel	1%
CREC	
Trastuzumab	2%
Trastuzumab + Doxorrubicina	16%

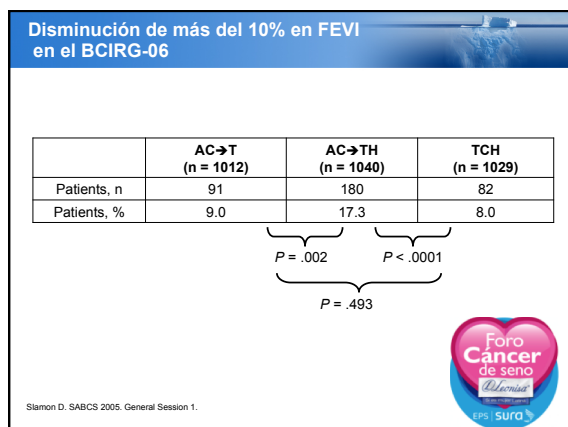
Martín M, Esteve F-J, Alba E, et al. Cardiotoxicity While Optimizing Treatment Efficacy With Trastuzumab: Review and Expert Recommendations. *Oncologist* 2009 14: 1-11

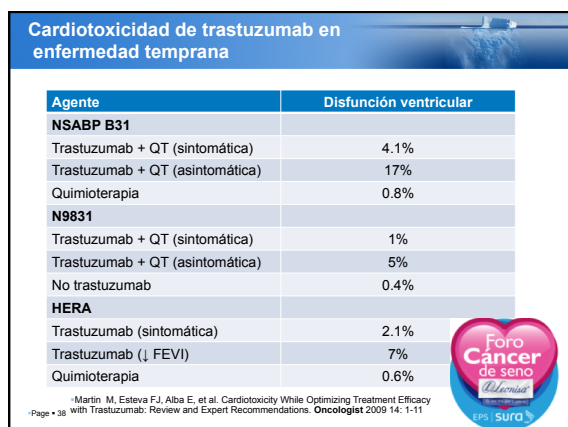
Page • 33

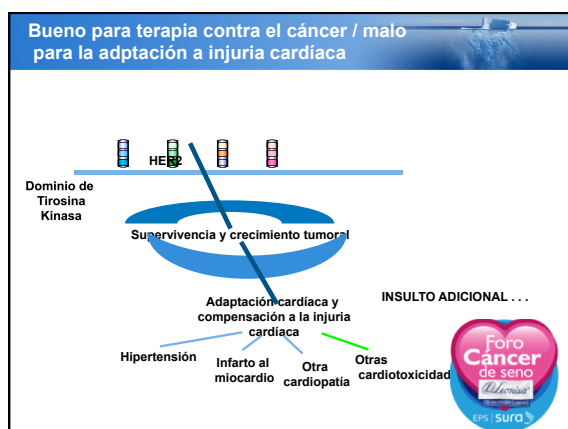












Cómo evaluar la relación riesgo beneficio de trastuzumab (EBC)?

	Riesgo relativo	Número absoluto de pacientes afectados
Cáncer recurrente	Reducción 50%	12 pacientes
Cardiotoxicidad severa	Incremento del 400%?	3-4 pacientes

↑ Si el riesgo basal es mayor
 ↓ Si el riesgo basal es menor



Monitoreo cardíaco en pacientes que reciben trastuzumab

• Ecocardiografía 3D basal y cada 3 meses

• Evaluar factores de riesgo

NO
Valvulopatía,
enfermedad coronaria,
Arritmia
Angina

• Inicio

• FEVI $\geq 55\%$

• Suspender si

Calda FEVI $\geq 10\%$
FEVI $\leq 50\%$

• Council of the British Society of Echocardiography. Statement to Members: The Evaluation of Left Ventricular Function for Patients Being Considered or Receiving Trastuzumab (Herceptin) Therapy. June 2006. text.



Cardiomiopatía asociada a trastuzumab

Enfermedad temprana

• Criterios de la NSABP-B31

- FEVI basal $\geq 15\%$
- FEVI ↓ Límite inferior de lo normal
- Signos o síntomas de ICC

• Comentarios

- Se requiere seguimiento estricto durante la terapia con trastuzumab
- Se debe evitar la combinación trastuzumab + antraciclinas
- Considerar el uso de esquemas sin antraciclinas (Trastuzumab + Ciclofosfamida + Docetaxel)
- La re-exposición al trastuzumab una vez recuperada la FEVI (a las 6 semanas) es segura, sólo reinciden 12% (Ewer)

Martin M, Esteve FJ, Alba E, et al. Cardiotoxicity While Optimizing Treatment Efficacy with Trastuzumab: Review and Expert Recommendations. *Oncologist* 2009 14: 1-11
 Ewer MS, Voelchli MT, Durand JB, et al. Reversibility of Trastuzumab-Related Cardiotoxicity: New Insights Based on Clinical Course and Response to Medical Treatment. *Journal Clin Oncol* Nov 1, 2005;23:7820-7826



Manejo de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia

- **Para la disfunción cardíaca Tipo II**
 - Papel del tratamiento cardíaco específico no probado
 - Trate pacientes sintomáticas
 - Re-exposición a medicamentos cardiotóxicos tipo II no siempre desencadena nueva cardiotoxicidad
- **Para disfunción combinada Tipo I y II**
 - Individualice el manejo





Complicaciones cardiovasculares asociados a terapia hormonal antineoplásica



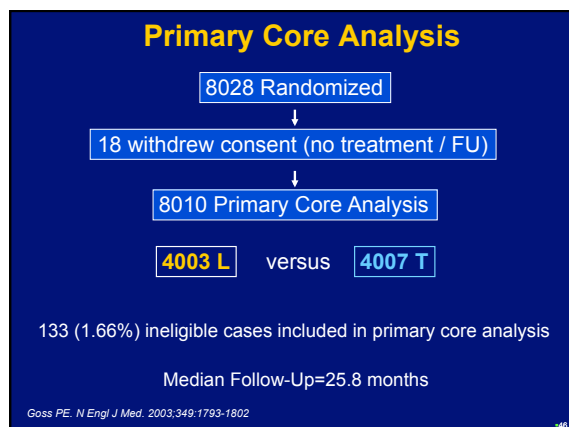
BIG 1-98 – Design (partial)

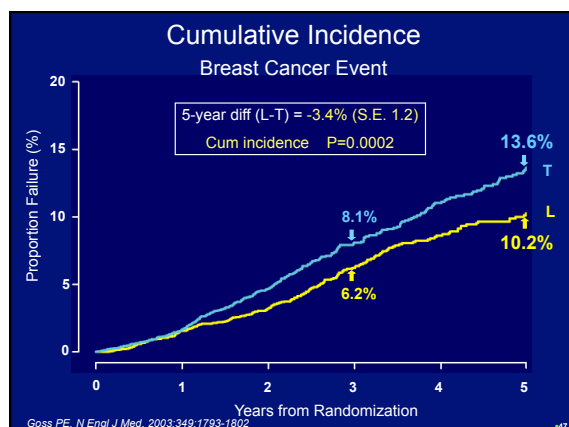
A	Tamoxifen
B	Letrozole

0 2 5
YEARS

Comparaes Letrozole versus Tamoxifen

Goss PE. N Engl J Med. 2003;349:1793-1802





Deaths

	Letrozole	Tamoxifen
Patients	4003	4007
Deaths	166	192
Deaths following cancer event	111	154
Deaths w/o prior cancer event	55	38
- Cerebro-vascular accident	7	1
- Venous thromboembolic	2	2
- Cardiac	13	6
- Sudden death (cause unk)	10	10
- Other	23	19

Goss PE. N Engl J Med. 2003;349:1793-1802

Cardiovascular Events, Grade 3-5			
	Letrozole	Tamoxifen	
Patients	3975	3988	P
CVA/TIA gr 3-5	1.0%	1.0%	1.0
Thromboembolic gr 3-5	0.8%	2.1%	< 0.0001
Cardiac gr 3-5	2.1%	1.1%	0.0003
Ischemic heart disease gr 3-5	1.1%	0.6%	0.013
Cardiac failure gr 3-5	0.5%	0.1%	0.006

Goss PE. *N Engl J Med.* 2003;349:1793-1802

Datos sobre los lípidos

BIG 1-98 mostró un incremento en la Hipercolesterolemia en el grupo que recibió letrozol vs tamoxifen

- La mayoría (>80%) se categorizaron como grado I, < 300 ug/mL
- Las mediciones reflejan los lípidos en ayunas,
- Una sola medición anormal fue suficiente para incluirse como anormal
- ATAC / IES y otros estudios el impacto de los IA sobre los lípidos y mortalidad cardiovascular no ha sido sustancial

Howell A. *Lancet.* 2005;365(9453):60-62.15. Coombes RC. *N Engl J Med.* 2004;350:1081-1092. Goss PE. *N Engl J Med.* 2003;349:1793-1802

Riesgo cardiovascular con hormonoterapia

Mensajes

Tamoxifén	Inhibidores de aromatasa
- Disminuye los riesgos de infarto al miocardio - Mejora el perfil lipídico - Incrementa los riesgos de trombosis venosa profunda	- No disminuyen los riesgos cardiovasculares (tampoco los incrementan) - Deterioran el perfil lipídico (L) - No incrementan los riesgos de trombosis venosa profunda

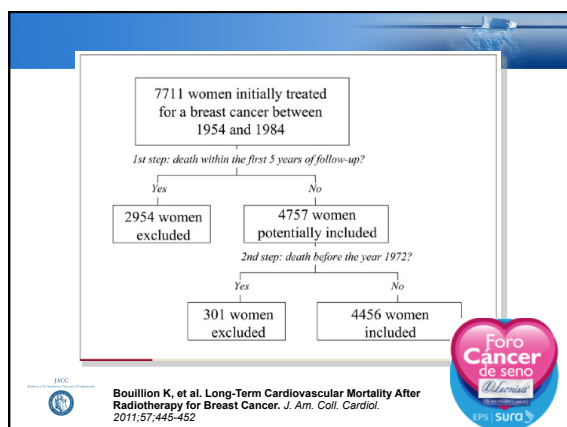
Page 51

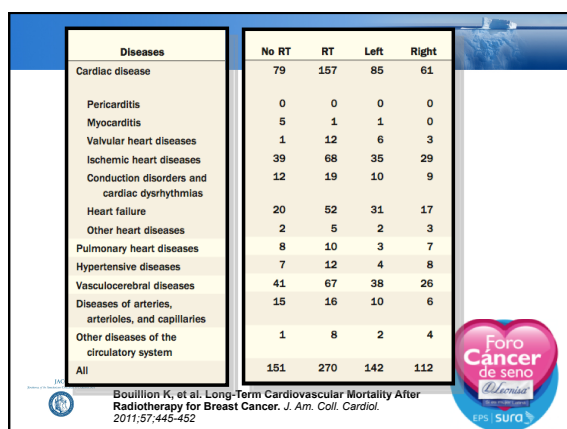




Complicaciones cardiovasculares después de radioterapia para cáncer de mama

Foro Cancer de seno
EPS sura





Diseases	No RT	RT	Left	Right
Cardiac disease	79	157	85	61
Pericarditis	0	0	0	0
Myocarditis	5	1	1	0
Valvular heart diseases	1	12	6	3
Ischemic heart diseases	39	68	35	29
Conduction disorders and cardiac dysrhythmias	12	19	10	9
Heart failure	20	52	31	17
Other heart diseases	2	5	2	3
Pulmonary heart diseases	8	10	3	7
Hypertensive diseases	7	12	4	8
Vasculocerebral diseases	41	67	38	26
Diseases of arteries, arterioles, and capillaries	15	16	10	6
Other diseases of the circulatory system	1	8	2	4
All	151	270	142	112

Bouillon K, et al. Long-Term Cardiovascular Mortality After Radiotherapy for Breast Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:445-452

Foro Cancer de seno
EPS sura

Diseases	No RT	RT	Left	Right
Cardiac disease	79	157	85	61
Pericarditis	0	0	0	0
Myocarditis	5	1	1	0
Valvular heart diseases	1	12	6	3
Ischemic heart diseases	39	68	35	29
Conduction disorders and cardiac dysrhythmias	12	19	10	9
Heart failure	20	52	31	17
Other heart diseases	2	5	2	3
Pulmonary heart diseases	8	10	3	7
Hypertensive diseases	7	12	4	8
Vasculocerebral diseases	41	67	38	26
Diseases of arteries, arterioles, and capillaries	15	16	10	6
Other diseases of the circulatory system	1	8	2	4
All	151	270	142	112

Bouillon K, et al. Long-Term Cardiovascular Mortality After Radiotherapy for Breast Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:445-452

Foro Cancer de seno
Alameda
EPS SURG

Diseases	No RT	RT	Left	Right
Cardiac disease	79	157	85	61
Pericarditis	0	0	0	0
Myocarditis	5	1	1	0
Valvular heart diseases	1	12	6	3
Ischemic heart diseases	39	68	35	29
Conduction disorders and cardiac dysrhythmias	12	19	10	9
Heart failure	20	52	31	17
Other heart diseases	2	5	2	3
Pulmonary heart diseases	8	10	3	7
Hypertensive diseases	7	12	4	8
Vasculocerebral diseases	41	67	38	26
Diseases of arteries, arterioles, and capillaries	15	16	10	6
Other diseases of the circulatory system	1	8	2	4
All	151	270	142	112

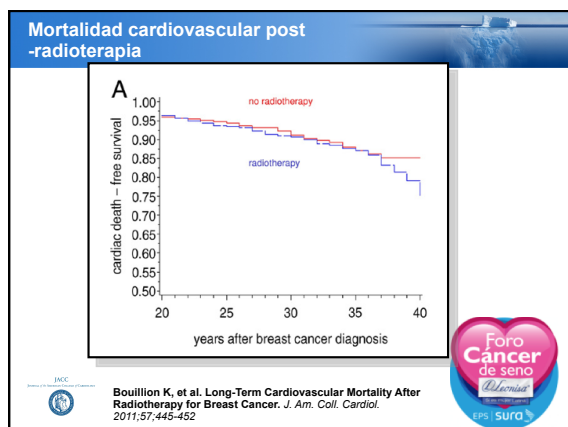
Bouillon K, et al. Long-Term Cardiovascular Mortality After Radiotherapy for Breast Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:445-452

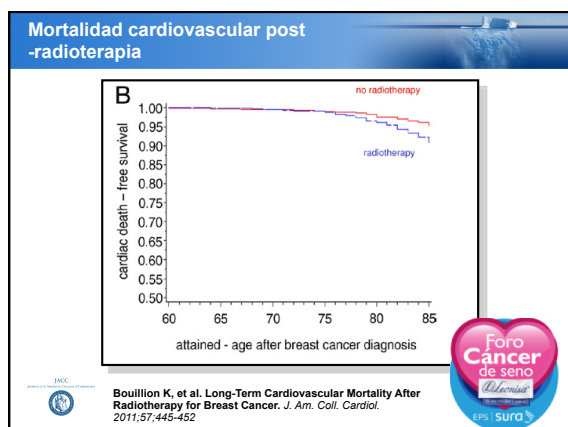
Foro Cancer de seno
Alameda
EPS SURG

Diseases	No RT	RT	Left	Right
Cardiac disease	79	157	85	61
Pericarditis	0	0	0	0
Myocarditis	5	1	1	0
Valvular heart diseases	1	12	6	3
Ischemic heart diseases	39	68	35	29
Conduction disorders and cardiac dysrhythmias	12	19	10	9
Heart failure	20	52	31	17
Other heart diseases	2	5	2	3
Pulmonary heart diseases	8	10	3	7
Hypertensive diseases	7	12	4	8
Vasculocerebral diseases	41	67	38	26
Diseases of arteries, arterioles, and capillaries	15	16	10	6
Other diseases of the circulatory system	1	8	2	4
All	151	270	142	112

Bouillon K, et al. Long-Term Cardiovascular Mortality After Radiotherapy for Breast Cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:445-452

Foro Cancer de seno
Alameda
EPS SURG





Los avances en radioterapia hacen que la lateralidad del cáncer de mama sea irrelevante

Table 3. Relative risk of cardiac death after radiation for left versus right breast cancer: laterality

Diagnosis	Laterality after diagnosis, RR (95% CI)		
	<10 y	10-14 y	≥15 y
1973-1982	1.2 (1.04-1.38)	1.52 (1.11-1.82)	1.58 (1.29 - 1.95)
1983-1992	1.04 (0.91-1.18)	1.27 (0.99-1.63)	NA
1993-2001	0.96 (0.82-1.12)	NA	NA

NOTE: Data were from ref. 32.
Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval; NA, not available.

Brian RJ. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Survivors: Review of Potential Cardiac Problems. *Clin Cancer Res* 2008;14(1) January 1, 2008

Foro Cancer de seno

EPS sura

Riesgo cardiovascular con radioterapia

Mensajes

Radioterapia

- Incremento leve en la mortalidad cardiovascular a largo plazo
- Con las técnicas de radioterapia actuales, menor riesgo cardiovascular

Page 51



Reflexión sobre la vejez

Se es más viejo cuando la distancia entre la edad y la muerte se acorta

Medio lleno, medio vacío



Para obtener cantidad, necesitamos calidad.

Vejetud

- "vejetud" es un neologismo no esquizofrénico (o sí?) que indica la edad que tendría una persona normal si tuviera el mismo riesgo de muerte que la persona analizada.
- Mujer sana de 82 años:
 - Expectativa de vida mediana: 5 años (vejetud = edad)
- Mujer de 40 años con falla cardíaca congestiva:
 - Expectativa de vida mediana: 5 años (Vejetud: 82 años)

Scene 6 ANIMATED



adjuvantonline.com

Patient Information

Age: 50
Comorbidity: Minor Problems
ER Status: Positive
Tumor Grade: Grade 1
Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm
Positive Nodes: 1 - 3
Calculate For: Mortality
10 Year Risk: 9 Prognostic

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Tamoxifen (Overview 2000)
Chem: CMF-Like (Overview 2000)

Hormonal Therapy: 32
Chemotherapy: 16
Combined Therapy: 43

No additional therapy: 87.5 alive in 10 years
8.9 die of cancer.
3.6 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 2.8 alive
With chemotherapy: Benefit = 1.4 alive
With combined therapy: Benefit = 3.8 alive

Print Results PDF Access Help and Clin Images for Consultations



Reflexión sobre la vejez...

Se es más viejo cuando la distancia entre la edad y la muerte se acorta

- Una mujer sana de 70 años es más joven que una mujer sana de 80
- Mujer de 50 años, T1N1M0 – Estadío 2A – Grado 1, RH+: Mortalidad a 10 años por cáncer: 9%

Factores de riesgo

Pueden ser vistos como Factores que confieren "vejetud"

- Una mujer de 40 años con falla cardíaca congestiva tiene una "invejetud" similar a la de una mujer sana de 80 años
- Mujer de 50 años, sin cáncer, con Síndrome Metabólico (sin diabetes): Mortalidad estimada a 10 años: 10%.

Riesgo cardiovascular en mujeres con cáncer de mama

Conclusiones

- La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es alta – incluso en pacientes con cáncer de mama
- El síndrome metabólico

Back-up slides

Table 4. Summary of Cardiac Events		
Cardiac Event	No. of Events	
	Trastuzumab + Anastrozole (n = 103)	Anastrozole Alone (n = 104)
All grade cardiac AEs	14	2
Grade 3 or 4 cardiac AEs	2*	2†
Serious cardiac AEs	2‡	1§
Cardiac AEs leading to discontinuation of study treatment	5	0
Confirmed decrease of ≥ 15 LVEF percentage points from baseline to $< 50\%$	1	0
NYHA class		
I CHF (asymptomatic)	4	0
II CHF (symptomatic)	1	0

Abbreviations: AE, adverse event; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; CHF, congestive heart failure.
 *Grade 3 cardiac failure, grade 4 myocardial ischemia.
 †Grade 3 sinus tachycardia, grade 4 myocardial infarction.
 ‡Myocardial infarction, myocardial ischemia.
 §Myocardial infarction.
 ||Three patients had asymptomatic class I CHF, and one patient had a myocardial infarction and subsequent asymptomatic class I CHF.

Kaufman B, JCO 27(33): 5529, 2009