

**Comparación de la incidencia de complicaciones
cardiovasculares en pacientes que recibieron radioterapia para
cáncer de mama derecho vs. cáncer de mama izquierdo,
hospitalizadas en el Servicio de Cardiología u Oncología del
Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC-IESS), desde Enero
2011 hasta Mayo 2013**

AUTOR

José O. Ruiz

Comparación de la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes que recibieron radioterapia para cáncer de mama derecho vs. cáncer de mama izquierdo, hospitalizadas en el Servicio de Cardiología u Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC-IESS), desde Enero 2011 hasta Mayo 2013

RESUMEN

Introducción: Debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento, el cáncer de mama se está convirtiendo en una enfermedad con una supervivencia en aumento con una gran población de sobrevivientes a largo plazo. El resultado neto es el surgimiento de una cohorte de pacientes cuya supervivencia será suficiente para que puedan producirse efectos secundarios a las terapias utilizadas^{3,4}. En nuestro medio, no existen estudios de la incidencia de efectos adversos cardiovasculares causados por el tratamiento con radioterapia del cáncer de mama.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico, que se llevó a cabo en el hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) de la ciudad de Guayaquil, en el Servicio de Cardiología y Oncología, donde se evaluarán aquellas pacientes con antecedentes de cáncer de mama tratado, la lateralidad del mismo y las complicaciones cardiovasculares, desde Enero del 2011 hasta Mayo del 2013. El objetivo primario de este estudio fue comparar la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes que recibieron radioterapia para cáncer de mama derecho vs. cáncer de mama izquierdo.

Resultados: La muestra obtenida fue de 75 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión, el promedio de edad fue de 59 ± 9 años y el promedio de edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama fue de 51.7 ± 8.5 años. Las pacientes del Grupo Izquierdo, tuvieron mayor frecuencia de complicaciones comparadas con las del Grupo Derecho (18 vs. 3; p 0.025). Sin embargo, en la clasificación de dichas complicaciones no hubo diferencia significativa entre ambos grupos; es decir, ningún tipo de complicación se presentó de manera más frecuente en un grupo específico ni tampoco la tasa de mortalidad.

Conclusión: La radioterapia en cáncer de mama izquierdo presentó mayor número de complicaciones a largo plazo que aquellas pacientes que recibieron tratamiento de lado derecho.

Palabras clave: cáncer, mama, radioterapia

Comparison of the incidence of cardiovascular complications in patients who received radiotherapy for right vs. left breast cancer, hospitalized in the Cardiology or Oncology Department of Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC-IESS), from January 2011 to May 2013

ABSTRACT

Introduction: Due to advances in diagnosis and treatment, breast cancer is becoming a disease with increased survival with a large population of long-term survivors. The net result is the emergence of a cohort of patients whose survival will be enough to experience side effects of the therapies used. In our country, there are no studies of the incidence of cardiovascular adverse effects caused by radiation treatment for breast cancer.

Methods: An observational study, held in Teodoro Maldonado Carbo Hospital (HTMC) in the city of Guayaquil, in the cardiology and oncology departments, where those patients with a history of treated breast cancer with cardiovascular complications and laterality of them were evaluated, from January 2011 until May 2013. The primary objective of this study was to compare the incidence of cardiovascular complications in patients who received radiotherapy for right vs.left breast cancer.

Results: The sample included 75 patients who met all inclusion and exclusion criteria, the average age was 59 ± 9 years and the average age at diagnosis of breast cancer was 51.7 ± 8.5 years. Patients in Left group, had higher frequency of complications compared with the Right Group (18 vs 3, p. 0.025). However, neither a specific complication nor mortality rate presented more frequently in one of the groups.

Conclusion: Radiotherapy of left breast cancer presented greater number of cardiovascular complications than those patients receiving treatment for right breast cancer.

Keywords: cancer, breast, radiotherapy

Comparación de la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes que recibieron radioterapia para cáncer de mama derecho vs. cáncer de mama izquierdo, hospitalizadas en el Servicio de Cardiología u Oncología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC-IESS), desde Enero 2011 hasta Mayo 2013

Introducción

Debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento, el cáncer de mama se está convirtiendo en una enfermedad con una supervivencia en aumento con una gran población de sobrevivientes a largo plazo. Dichos avances se han vuelto significativamente más efectivos y la mortalidad ha disminuido en un 50% en los últimos 30 años¹, pero esto también ha requerido regímenes de tratamiento más agresivos².

El resultado neto es el surgimiento de una cohorte de pacientes cuya supervivencia será suficiente para que puedan producirse efectos secundarios a las terapias utilizadas^{3,4}. Lamentablemente, el abundante conocimiento obtenido sobre las vías bioquímicas involucradas en el tratamiento dirigido del cáncer no se ha visto acompañado de un conocimiento paralelo de las consecuencias cardíacas de su modulación⁵.

Cada año, miles de mujeres alrededor del mundo reciben el diagnóstico de carcinoma ductal in situ. La tasa de supervivencia en 5 años es aproximadamente 90%, y en ambos grupos muchas de las sobrevivientes habrán recibido radioterapia⁶. Estudios randomizados han demostrado que la radioterapia en estadios temprano del cáncer de mama puede reducir las tasas de recurrencia y muerte⁷⁻¹¹. Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo algunos estudios han demostrado que la radioterapia puede

también aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica, se presume por la radiación incidental del corazón¹². En nuestro medio, no existen estudios de la incidencia de efectos adversos cardiovasculares causados por el tratamiento con radioterapia del cáncer de mama.

El objetivo primario de este estudio fue comparar la incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes que recibieron radioterapia para cáncer de mama derecho vs. cáncer de mama izquierdo.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico, que se llevó a cabo en el hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC) de la ciudad de Guayaquil, en el Servicio de Cardiología y Oncología, donde se evaluaron aquellas pacientes con antecedentes de cáncer de mama tratado, desde Enero del 2011 hasta Mayo del 2013.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años de edad, con antecedentes de diagnóstico de cáncer de mama (estadio inicial), que hayan sobrevivido al menos 5 años después del diagnóstico de cáncer de mama. Se excluyeron las mujeres embarazadas, pacientes que hayan recibido radioterapia torácica por cualquier otro motivo posterior al tratamiento de cáncer de mama, pacientes con cáncer de mama bilateral, metastásico o con antecedentes de otro tipo de cáncer en cualquier otro órgano y pacientes que hayan requerido tratamiento adyuvante con quimioterapia. Se tomaron para el estudio todas las pacientes que hayan cumplido con los criterios expuestos anteriormente.

Análisis estadístico

El objetivo primario de este estudio es encontrar y comparar la frecuencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes tratadas con radioterapia en cáncer de mama derecho vs. izquierdo.

Para obtener el valor p de las variables cualitativas dicótomas se utilizó la prueba de chi cuadrado, y para las variables cuantitativas continuas la prueba de T student; los análisis se realizaron con el uso de Microsoft Excel 7.0 y Epiinfo v.3.5.4.

N=75	
Edad	59 ± 9
Edad al Dx	51.7 ± 8.5
IMC	28.8 ± 6.1
Antecedentes/Hábitos	
DM II	27 (36)
HTA	26 (34.7)
Otros	7 (9.3)
Tabaquismo	15 (20)
Alcohol	12 (16)

Resultados

La muestra obtenida fue de 75 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión, el promedio de edad fue de 59 ± 9 años y el promedio de edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama fue de 51.7 ± 8.5 años. Las características basales de la muestra se exponen en la Tabla 1.

Según la lateralidad del cáncer diagnosticado se dividió a los pacientes en dos grupos (Figura 1).

Tabla 1. Características basales de todas las pacientes.

^aEdad al Dx = Edad al momento del diagnóstico de cáncer de mama

^bIMC = Índice de Masa Corporal

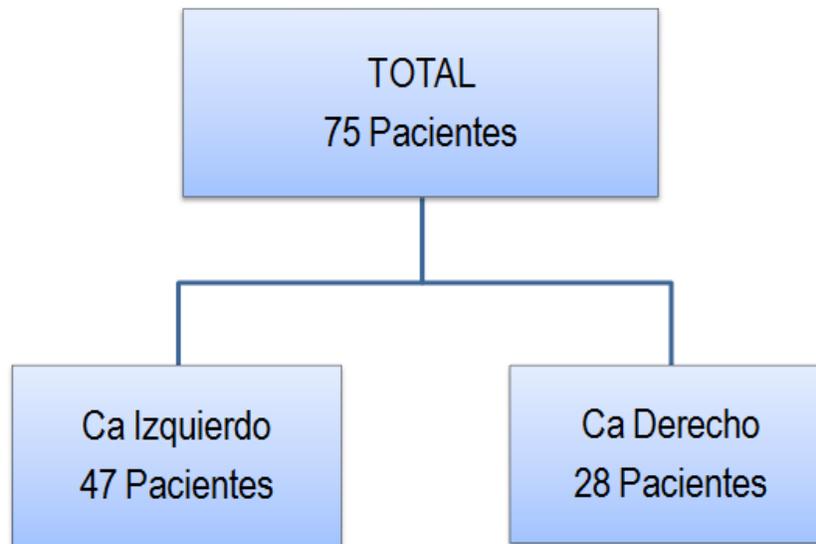


Figura 1. División de las pacientes según la lateralidad del cáncer de mama tratado

Las características basales entre ambos grupos fueron comparadas en la Tabla 2. En grupo 1, cáncer de mama izquierdo, se encontraron 47 pacientes; mientras que en el grupo 2, cáncer de mama derecho, se encontraron 28 pacientes. No existió ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las variables estudiadas de ambos grupos.

Tabla 2. Características basales según la lateralidad del cáncer de mama

Lateralidad	Izquierdo N=47	Derecho N=28	Valor p
Edad	57.6 ± 8.8	59.8 ± 10.8	0.36
Edad al Dx	50.2 ± 7.8	52.7 ± 10.5	0.28
IMC	28.8 ± 6.1	28.7 ± 6	0.93
Antecedentes/Hábitos			
DM II	17 (36.1)	10 (35.7)	0.96
HTA	16 (34)	10 (35.7)	0.88
Otros	5 (10.6)	2 (7.1)	0.61
Tabaquismo	9 (19.1)	6 (21.4)	0.81
Alcohol	7 (14.9)	5 (17.8)	0.73

Finalmente en la tabla 3, se analizó de las pacientes diagnosticadas y tratadas con radioterapia, quienes presentaron complicaciones cardiovasculares posteriores al tratamiento. Las pacientes del Grupo Izquierdo, tuvieron mayor frecuencia de complicaciones comparadas con las del Grupo Derecho (18 vs. 3; p 0.025). Sin embargo, en la clasificación de dichas complicaciones no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

Tabla 3. Complicaciones cardiovasculares según la lateralidad del cáncer de mama

Lateralidad	Izquierdo N=47	Derecho N=28	Valor p
Complicaciones	18 (38.3)	3 (10.7)	0.025
Enfermedades isquémicas	2 (11.1)	0 (0)	0.54
Trastornos del ritmo	4 (22.2)	1 (33.3)	0.68
Miocarditis/Pericarditis	1 (5.5)	0 (0)	0.68
Insuficiencia Cardíaca	9 (50)	2 (66.7)	0.64
Otros	2 (11.1)	0 (0)	0.54
Mortalidad General	5 (10.6)	3 (10.7)	0.99

Discusión

La probabilidad de sufrir cáncer de mama invasivo durante la vida de una mujer es de aproximadamente 1/7, con una mortalidad de alrededor de 1/331. Estudios randomizados han demostrado que la radioterapia en estadios tempranos del cáncer de mama puede reducir las tasas de recurrencia y muerte^{7,11}.

La supervivencia prolongada permite que la toxicidad cardíaca pueda ser el principal factor determinante de su calidad de vida y, en algunos casos, de una muerte prematura^{12,13}. De hecho, una mujer con cáncer de mama diagnosticado en estadio temprano, tiene mayor probabilidad de fallecer por afección cardíaca que por el propio cáncer¹⁴, ya que diversas terapias utilizadas en el cáncer de mama son cardiotóxicas, incluyendo la radioterapia.

Con los resultados presentados en este estudio obtenemos dos importantes hechos. El primero, que la radioterapia si causa efectos perjudiciales en el corazón y que a mayor dosis y proximidad del mismo, mayor es el daño causado. De aquí parte el segundo hecho, la radiación del lado izquierdo produce con mayor frecuencia complicaciones cardiovasculares en pacientes que la hayan recibido como tratamiento para cáncer de mama del mismo lado. El promedio de dosis actuales al corazón por radioterapia de cáncer de mama son típicamente entre 1 o 2 Gy en enfermedad en mama derecha. En mama izquierda, las dosis son más altas pero varían ampliamente, y para algunas mujeres, incluyendo aquellas en que la distancia del corazón a la pared torácica es pequeña y aquellas que requieren irradiación de mamaria interna, la dosis media puede ser alrededor de 10 Gy¹⁵⁻¹⁹.

Darby et al reportaron²⁰, entre las 2168 mujeres estudiadas, la dosis promedio al corazón fue entre 0.03 Gy a 27.72 Gy, con un promedio total de 4.9 Gy. El riesgo de un evento coronario mayor aumentó linealmente con la dosis promedio al corazón. La magnitud del riesgo fue de 7.4% por gray, sin un aparente umbral por debajo del cual no exista riesgo; mismo que empieza a aumentar dentro de los primeros 5 años después de la exposición y continúa por al menos 20 años.

Así mismo, otros autores han llegado a conclusiones similares a las de este estudio. Harris et al²¹ con una media de seguimiento de 12 años, encontraron que hasta 20 años después del tratamiento las pacientes que recibieron radioterapia en el lado izquierdo tuvieron tasas más altas de enfermedad coronaria (25% vs. 10%), infarto de miocardio (15% vs. 5%), y muertes cardíacas (6.4% vs. 3.6%) que los pacientes que recibieron tratamiento de lado derecho. Jagsi et al²² examinaron pacientes con cáncer de mama en estadios I y II tratadas con radioterapia y compraron los eventos cardíacos en pacientes tratados del lado derecho e izquierdo. En el análisis multivariado, el lado de la mama tratada predijo significativamente los eventos cardíacos, siendo mayor en las pacientes tratadas del lado izquierdo. En otro estudio hallaron que entre las mujeres irradiadas la dosis promedio al corazón fue de 6.3 Gy para los tumores izquierdos y 2.7 Gy para los tumores derechos. La mortalidad fue similar en las mujeres irradiadas del lado derecho o

izquierdo, pero las razones de incidencia, izquierda vs. derecha, estuvieron aumentadas: infarto agudo de miocardio 1.22 (95% CI 1.06–1.42), angina 1.25 (1.05–1.49), pericarditis 1.61 (1.06–2.43), enfermedad valvular 1.54 (1.11–2.13)²³.

Por otro lado, Vallis et al²⁴ no encontró evidencia de excesiva morbilidad o mortalidad de enfermedad coronaria arterial en mujeres tratadas con radioterapia en mama izquierda después de cirugía conservadora en seguimiento de 10.2 años.

Las técnicas de radiación modernas proveen de riesgos de mortalidad cardíaca menores que las técnicas antiguas, sin embargo el daño cardiopulmonar continúa ocurriendo. Las dosis de radiación a los que el corazón está expuesto en la actualidad están en general disminuidas. A pesar de esto, en la mayoría de las mujeres, el corazón todavía recibe dosis de 1 a 5 Gy¹⁵⁻¹⁹. Estudios prospectivos reportan defectos de perfusión cardíaca en el 50 – 63% de las mujeres y evidencia radiológica de fibrosis pulmonar irreversible y desórdenes pulmonares asociados a cáncer de mama izquierdo 6 a 24 meses después de radioterapia²⁵.

La relevancia de estos hallazgos en una mujer recibiendo radioterapia para cáncer de mama en la actualidad es que hacen posible estimar el riesgo absoluto de enfermedad cardíaca isquémica relacionado a la radiación. Este riesgo absoluto puede ser pesado contra la probabilidad absoluta en la reducción de riesgo de recurrencia o muerte por cáncer de mama que sería logrado con radioterapia¹¹.

Para una mujer de 50 años sin factores de riesgo cardíacos pre-existentes, la radioterapia con una dosis media de 3 Gy aumentaría su riesgo de muerte por enfermedad cardíaca isquémica de 1.9% a 2.4% y el riesgo de sufrir al menos un evento coronario agudo de 4.5% a 5.4%. Si la dosis cardíaca media fuera de 10 Gy, el riesgo absoluto de muerte por enfermedad cardíaca aumentaría de 1.9% a 3.4% y el riesgo de al menos un evento coronario agudo aumentaría también de 4.5% a 7.7%²⁰.

Una de las limitaciones de este estudio fue no considerar el tiempo transcurrido desde la radioterapia hasta la presentación de las complicaciones cardiovasculares por no contar con dicha información. Dado que fue un estudio retrospectivo, no contamos con la medida exacta de grays (Gy) utilizada en terapia de las pacientes. El reporte de los antecedentes patológicos personales fueron autoreportados por las pacientes, lo que pudo haber introducido un sesgo en dichos datos. Además, variables importantes (influyentes en patologías cardiovasculares) como el perfil lipídico de las pacientes o antecedente de dislipidemia no fue reportado en los resultados por falta de información en las historias clínicas.

Conclusión

La radioterapia tiene efectos cardiovasculares perjudiciales a largo plazo, sin embargo por ser también necesaria, los médicos deben siempre considerar las dosis requeridas y justas para causar el menor daño posible a los tejidos y órganos adyacentes. Estudios posteriores deben investigar los efectos cardiacos en pacientes que hayan recibido radioterapia combinada con quimioterapia que abarca una población más amplia.

Bibliografía

1. Gyenes, G., Fornander, T., Carlens, P., Glas, U., & Rutqvist, L. E. (1996). Myocardial damage in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy: a prospective study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 36(4), 899-905.
2. Justo, N., Wilking, N., Jönsson, B., Luciani, S., & Cazap, E. (2013). A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. *The oncologist*, 18(3), 248-256.

3. Tocchetti, C. G., Gallucci, G., Coppola, C., Piscopo, G., Cipresso, C., Maurea, C., ... & Maurea, N. (2013). The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *European journal of heart failure*, 15(5), 482-489.
4. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. (2012). Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*,60(24):2504-12.
5. Plana, J. C. (2011). La quimioterapia y el corazón. *Revista Española de Cardiología*, 64(5), 409-415.
6. Breast cancer facts and figures 2011– 2012. (2012). Atlanta: American Cancer Society.
7. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., Davies, C., Elphinstone, P., Evans, E., ... & Wang, Y. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 366(9503), 2087-2106.
8. Darby, S., McGale, P., Correa, C., Taylor, C., Arriagada, R., & Clarke, M. (2011). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378(9804), 1707-1716.
9. Cortes-Funes, H., Pritchard, K. I., Biganzoli, L., Thomssen, C., Pierga, J., Koza, I., ... & Smith, I. (2009). 5017 Multinational study (n= 2041) of first-line bevacizumab (Bev) plus taxane-based chemotherapy (CT) for locally recurrent or metastatic breast cancer (LR/mBC): updated results of MO19391. *European Journal of Cancer Supplements*, 7(2), 265-266.
10. Rosen, Stuart D. (2013). Trastuzumab induced cardiomyopathy: wider implications for cardio-oncology. *Heart* 99.9: 599-600.

11. SENOLOGIE, R. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378, 1707-16.
12. Rutqvist, L. E., Rose, C., & Cavallin-ståhl, E. (2003). A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncologica*, 42(5-6), 532-545.
13. Mann, D. L., & Krone, R. J. (2010). Cardiac disease in cancer patients: An overview. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 53(2), 80-87.
14. Hanrahan, E. O., Gonzalez-Angulo, A. M., Giordano, S. H., Rouzier, R., Broglio, K. R., Hortobagyi, G. N., & Valero, V. (2007). Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25(31), 4952-4960.
15. Jagsi, R., Moran, J., Marsh, R., Masi, K., Griffith, K. A., & Pierce, L. J. (2010). Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 78(5), 1594-1603.
16. Ares, C., Khan, S., MacArtain, A. M., Heuberger, J., Goitein, G., Gruber, G., ... & Lomax, A. J. (2010). Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements?. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 76(3), 685-697.
17. Aznar, M. C., Korreman, S. S., Pedersen, A. N., Persson, G. F., Josipovic, M., & Specht, L. (2011). Evaluation of dose to cardiac structures during breast irradiation. *British Journal of Radiology*, 84(1004), 743-746.
18. Lohr, F., El-Haddad, M., Dobler, B., Grau, R., Wertz, H. J., Kraus-Tiefenbacher, U., ... & Wenz, F. (2009). Potential effect of robust and simple IMRT approach for left-sided breast cancer on cardiac mortality. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 74(1), 73-80.

19. Gulybán, Á., Kovács, P., Sebestyén, Z., Farkas, R., Csere, T., Karácsonyi, G., ... & Ésik, O. (2008). Multisegmented tangential breast fields: a rational way to treat breast cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, 184(5), 262-269.
20. Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., Bennet, A. M., Blom-Goldman, U., Brønnum, D., ... & Hall, P. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368(11), 987-998.
21. Harris, E. E., Correa, C., Hwang, W. T., Liao, J., Litt, H. I., Ferrari, V. A., & Solin, L. J. (2006). Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *Journal of clinical oncology*, 24(25), 4100-4106.
22. Jagsi, R., Griffith, K. A., Koelling, T., Roberts, R., & Pierce, L. J. (2007). Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*, 109(4), 650-657.
23. McGale, P., Darby, S. C., Hall, P., Adolfsson, J., Bengtsson, N. O., Bennet, A. M., ... & Ewertz, M. (2011). Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology*, 100(2), 167-175.
24. Vallis, K. A., Pintilie, M., Chong, N., Holowaty, E., Douglas, P. S., Kirkbride, P., & Wielgosz, A. (2002). Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 20(4), 1036-1042.
25. Marks, L. B., Yu, X., Prosnitz, R. G., Zhou, S. M., Hardenbergh, P. H., Blazing, M., ... & Borges-Neto, S. (2005). The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 63(1), 214-223.