

Revisión

Cardiotoxicidad de antraciclinas: potenciales factores de riesgo genéticos en sobrevivientes de cánceres pediátricos (*Anthracycline-related cardiotoxicity: potential genetic risk factors in survivors of pediatric cancers.*)

Por Dr. Javier G. Blanco

jgblanco@buffalo.edu

Profesor Asociado, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, The State University of New York at Buffalo.

Resumen

El uso clínico de las antraciclinas para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres en pacientes adultos y pediátricos se dificulta por el desarrollo de cardiotoxicidad en algunos casos. Avances recientes sugieren que ciertos polimorfismos genéticos pueden contribuir al riesgo de cardiotoxicidad. La identificación de nuevos factores de riesgo puede asistir al diseño de estrategias terapéuticas individualizadas para prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad.

Abstract

The clinical utilization of anthracyclines for the chemotherapy of a wide variety of cancers in adults and pediatric patients is hampered by the development of cardiotoxicity. Recent studies suggest that specific genetic polymorphisms may contribute to the risk of cardiotoxicity. The identification of novel risk factors may contribute to the design of individualized strategies to prevent the development of cardiotoxicity.

Palabras clave

Antraciclinas, cardiotoxicidad, polimorfismo genético

Las antraciclinas doxorubicina y daunorubicina son drogas efectivas para tratar un amplio espectro de cánceres en pacientes pediátricos y adultos. Como la mayoría de las drogas antitumorales, las antraciclinas tienen un rango terapéutico estrecho que dificulta su utilización clínica debido al delicado balance entre eficacia y toxicidad. En particular, el uso de las antraciclinas se ve limitado por el desarrollo de cardiotoxicidad en ciertos pacientes. Por ejemplo, un meta-análisis de estudios clínicos randomizados en pacientes con cánceres de mama, linfomas, cánceres de ovario y osteosarcomas demostró que el tratamiento con antraciclinas incrementó el riesgo de cardiotoxicidad clínica 5.43 veces y el riesgo de muerte cardíaca 4.94 veces en comparación con tratamientos que no incluían antraciclinas¹.

En general, la cardiotoxicidad de las antraciclinas es dependiente de la dosis acumulativa total. Por ejemplo, nuestro estudio en un grupo de sobrevivientes de cánceres pediátricos demostró una clara asociación tipo dosis-respuesta entre la dosis acumulativa total de antraciclinas y el riesgo de cardiomiopatía clínicamente validada². El estudio demostró también que pacientes pediátricos expuestos a dosis relativamente bajas de antraciclinas (101 - 150 mg/m²) tienen un aumento significativo del riesgo de cardiomiopatía de alrededor de 4 veces en comparación con pacientes no tratados con antraciclinas. Sin embargo, esta información no es demasiado útil para ajustar las dosis de antraciclinas a nivel individual, ya que existen reportes de pacientes que soportaron dosis acumulativas por arriba de los 1.000 mg/m² sin desarrollar síntomas y/o signos de cardiotoxicidad clínica. Por otro lado, nuestros colegas clínicos y la literatura han descrito casos de cardiotoxicidad severa con arritmias y otros signos de disfunción cardíaca en pacientes expuestos a dosis acumulativas menores a los 150 mg/m²^{3, 4}. Las diferencias en susceptibilidad entre individuos a los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas son difíciles de predecir y constituyen un desafío clínico importante. Los factores que dictan la variabilidad interindividual de la cardiotoxicidad asociada con el uso de antraciclinas aún no han sido definitivamente establecidos. Los factores de riesgo mejor caracterizados en pacientes que sobrevivieron cánceres pediátricos son la edad al tiempo de diagnóstico (< 4 años de edad), sexo femenino, ascendencia Afro-Americana y síndrome de Down (trisomía 21)^{5, 6}. Sin embargo, aún no existen algoritmos clínicos de individualización de

dosis de antraciclinas que incorporen información sobre los factores de riesgo mencionados.

Es posible especular que una fracción de la variabilidad individual en el riesgo de cardiotoxicidad pueda ser atribuida a factores genéticos del paciente. Esta hipótesis parece tener cierto sustento si se consideran los datos aportados por estudios recientes. Por ejemplo, el Consorcio Canadiense de Farmacogenética analizó casi 3.000 polimorfismos genéticos de nucleótido simple (siglas en Inglés: SNPs) correspondientes a 220 genes candidatos en un total de 156 sobrevivientes de cánceres pediátricos tratados con antraciclinas⁷. El estudio de asociación genética encontró 5 SNPs asociados con disminución del riesgo de cardiotoxicidad (i.e., variantes protectoras) y 4 SNPs asociados con incremento en el riesgo de cardiotoxicidad (i.e., variantes de riesgo). En una etapa posterior de validación, los investigadores crearon un modelo predictivo "multimarcador" del riesgo de cardiotoxicidad. Para cada paciente, el modelo "multimarcador" incorporaba información clínica más los genotipos correspondientes a cada uno de los 9 SNPs informativos. El análisis retrospectivo, indicó que el 36% de los pacientes clasificados por el modelo como de "alto riesgo" desarrollaron cardiotoxicidad después de un año de iniciada la terapia con antraciclinas (24% desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva). En contraste, solamente el 4% de los pacientes clasificados como de "bajo riesgo" desarrolló cardiotoxicidad después de un año y ningún paciente manifestó insuficiencia cardíaca congestiva⁷.

Nuestros estudios en colaboración con colegas del grupo de Oncología Pediátrica de Norteamérica (COG, siglas en Inglés) también identificaron SNPs asociados con el riesgo de cardiomiopatía en pacientes que sobrevivieron cánceres pediátricos. Brevemente, un estudio piloto en 30 casos validados de cardiotoxicidad y 115 controles identificó una tendencia hacia una asociación positiva entre la variante polimórfica denominada *CBR3 V244M* y el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva relacionada con el uso de antraciclinas⁸. La variante *CBR3 V244M* codifica para dos isoformas de la enzima carbonilo reductasa 3 (*CBR3*); ambas isoformas se diferencian por la presencia de un aminoácido valina o metionina en la posición 244 de la cadena polipeptídica. En estudios cinéticos, se demostró que la isoforma *CBR3 V244* cataliza la síntesis de metabolitos cardiotóxicos de la antricina doxorubicina a una velocidad que es 2.6 veces superior que la de la isoforma *CBR3 M244*. En consecuencia, el riesgo de cardiotoxicidad en los

casos con dos copias genéticas de la variante *CBR3* V244 (i.e., isoforma “rápida”) fue 8.16 veces superior que el riesgo en el grupo de pacientes con dos copias de la variante *CBR3* M244 (i.e., isoforma “lenta”). Posteriormente, estos hallazgos se validaron y expandieron en un estudio más grande que incluyó 170 casos validados de cardiotoxicidad y 317 controles apareados². La conclusión más llamativa del segundo estudio es que pacientes con dos copias de la variante genética *CBR3* V244 poseen un riesgo sustancial de cardiotoxicidad después de tratamientos con antraciclinas. El riesgo es alto aún en los pacientes tratados con dosis relativamente bajas de antraciclinas (rango: 101 - 250 mg/m²). Entonces, el estudio sugiere que no existe una dosis segura de antraciclinas para pacientes con dos copias del alelo *CBR3* V244². Por ejemplo, alrededor del 47% de los sujetos de ascendencia Europea presentan dos copias del alelo *CBR3* V244. La frecuencia de la variante genética *CBR3* V244M también es relativamente común en individuos con otras ascendencias geográficas⁹.

Las plataformas modernas de genotipado permiten la ejecución de estudios de asociación genética con miles (o cientos de miles) de marcadores. Recientemente, colaboramos en un estudio del COG que analizó más de 34.000 SNPs correspondientes a 2.100 genes candidatos en 94 casos validados de cardiomiopatía asociada con el uso de antraciclinas y 194 controles apareados¹⁰. El estudio identificó un SNP en el gen *HAS3* que modifica el riesgo de toxicidad en función de la dosis acumulativa de antraciclinas. Este es un ejemplo interesante de interacciones entre genes y “medioambiente”, ya que el efecto de la variante genética en *HAS3* adquiere significancia estadística solamente en pacientes tratados con dosis

acumulativas superiores a los 250 mg/m² ¹⁰. El gen *HAS3* codifica para una enzima que sintetiza hialuronano de bajo peso molecular. Existe evidencia en la literatura que sugiere que el hialuronano participa durante el remodelado del músculo cardíaco después de procesos de injuria. En este contexto, se puede especular que el gen *HAS3* aparece como un candidato razonable en términos de su asociación con el riesgo de cardiotoxicidad.

Es difícil prever la utilidad clínica de los estudios de asociación genética citados. Parece improbable que se modifique de manera sustancial el uso de las antraciclinas en oncología clínica. Cabe destacar que los esquemas terapéuticos actuales combinan varias clases de drogas y dosis acumulativas, y los mismos han sido optimizados después de años de ensayos clínicos. Tal vez, es más realista suponer que la información derivada del genotipado de paneles de SNPs para cada paciente pueda ser incorporada en algoritmos clínicos que consideren covariables relevantes (e.g., exposición a radiación terapéutica, enfermedades concomitantes, edad al tiempo de tratamiento, y uso de tabaco) con el objetivo de identificar pacientes con alto riesgo potencial de cardiotoxicidad a mediano y largo plazo. Idealmente, los pacientes de alto riesgo deberían ser monitoreados de manera periódica con técnicas sensitivas para detectar daño cardíaco temprano. Asimismo, los pacientes con síntomas y/o signos de daño cardíaco temprano deberían ser tratados con medicaciones específicas como beta bloqueantes y antihipertensivos para evitar la progresión de la patología.

Referencias

1. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010; 10: 337.
2. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, Mays A, Friedman DL, Ginsberg JP, Hudson MM, Neglia JP, Oeffinger KC, Ritchey AK, Villaluna D, Relling MV, Bhatia S. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes--A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(13): 1415-21.
3. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol*. 1998; 25(4 Suppl 10): 72-85.
4. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2007; 11(27): iii, ix-x, 1-84.
5. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Res Pract*. 2011; 2011: 134679.
6. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of

childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; 10(12): 697-710.

7. Visscher H, Ross CJD, Rassekh SR, Barhdadi A, Dubé M-P, Al-Saloos H, Sandor GS, Caron HN, van Dalen EC, Kremer LC, van der Pal HJ, Brown AMK, Rogers PC, Phillips MS, Rieder MJ, Carleton BC, Hayden MR, Consortium CPNfDS. Pharmacogenomic Prediction of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in Children. *J Clin Oncol.* 2012; 30(13): 1422-8.

8. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, Kawashima TI, Davies SM, Relling MV, Robison LL, Sklar CA, Stovall M, Bhatia S. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer.* 2008; 112(12): 2789-95.

9. Lakhman SS, Ghosh D, Blanco JG. Functional significance of a natural allelic variant of human carbonyl reductase 3 (CBR3). *Drug Metab Dispos.* 2005; 33(2): 254-7.

10. Wang X, Liu W, Sun CL, Armenian SH, Hakonarson H, Hageman L, Ding Y, Landier W, Blanco JG, Chen L, Quinones A, Ferguson D, Winick N, Ginsberg JP, Keller F, Neglia JP, Desai S, Sklar CA, Castellino SM, Cherrick I, Dreyer ZE, Hudson MM, Robison LL, Yasui Y, Relling MV, Bhatia S. Hyaluronan Synthase 3 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(7): 647-53.