



## 5018-2. FACTORES GENÉTICOS PREDISPONENTES EN LA MIOCARDIOPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

María Alejandra Restrepo Córdoba<sup>1</sup>, Beatriz Núñez-García<sup>2</sup>, Paul Barton<sup>3</sup>, Antoni Bayes-Genis<sup>4</sup>, Josep Lupón Rosés<sup>4</sup>, Risha Govind<sup>3</sup>, Isabel Serrano<sup>5</sup>, Alfredo Bardají<sup>5</sup>, Domingo Pascual-Figal<sup>6</sup>, Alicja Wilk<sup>3</sup>, José Manuel García Pinilla<sup>7</sup>, Stuart Cook<sup>3</sup>, Mariano Provencio<sup>2</sup>, Luis Alonso-Pulpón<sup>1</sup>, James Ware<sup>3</sup> y Pablo García-Pavía<sup>1</sup>, del <sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, <sup>2</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Servicio de Oncología Médica, Majadahonda (Madrid), <sup>3</sup>Royal Brompton Hospital, Londres (Reino Unido), <sup>4</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), <sup>5</sup>Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) y <sup>7</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La predicción del riesgo de desarrollo de miocardiopatía asociada a quimioterapia (MCQ) es compleja y actualmente se basa en los factores de riesgo cardiovasculares preexistentes y en los esquemas de quimioterapia empleados. Sin embargo, estos factores no explican todos los casos y es conveniente identificar otros factores que modulen el riesgo individual. Estudios recientes han demostrado una predisposición genética en otras formas de miocardiopatía dilatada (MCD), como la miocardiopatía periparto o por alcohol. El objetivo de este estudio fue evaluar la contribución de variantes genéticas causales de MCD en el desarrollo de la MCQ.

**Métodos:** Se realizó la secuenciación de un panel de 49 genes asociados a miocardiopatías, que incluye 9 genes específicos asociados con MCD, en 99 pacientes con MCQ (33% varones, edad media  $54 \pm 15$  años). Los hallazgos genéticos se compararon con los encontrados en una cohorte de voluntarios sanos ( $n = 445$ ) y de individuos con MCD ( $n = 364$ ).

**Resultados:** La prevalencia de variantes raras en los 9 genes específicos causales de MCD (15%) fue significativamente mayor que en la cohorte de voluntarios sanos (2,9%,  $p = 0,001$ ) y similar a la observada en MCD (72, 19,7%;  $p = 0,38$ ). La prevalencia de las variantes de truncamiento en el gen de la titina (TTNvt), fue similar entre individuos con MCD y con MCQ (10,1 frente a 12,1%,  $p = 0,72$ ) pero significativamente mayor que en los individuos sanos (0,7%,  $p = 0,001$ ). No hubo diferencias en las características basales, los FRCV, ni en los esquemas de tratamiento entre los pacientes. El 50% de los pacientes recuperaron la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), pero los pacientes con TTNt frente a tuvieron más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y una FEVI final más reducida con respecto a los no portadores (37 frente a 49%,  $p = 0,02$ ).



*Número de variantes raras identificadas en los 9 genes específicos asociados con MCD.*

Características clínicas de los pacientes con miocardiopatía asociada a quimioterapia y según resultado de estudio genético

	Cohorte global MCQ (N = 99)	Genotipo negativo (N = 84)	Portador de TTNvt (N = 10)	p*	Portador de variante rara (N = 15)	p
Historia familiar de cardiopatía, n (%)	3 (3)	2 (2,4)	1 (10)	0,39	1 (6,6)	0,39
Tabaco actual o en el pasado, n (%)	33 (33)	31 (36,9)	2 (20)	0,20	2 (13,3)	0,08
Hipertensión arterial, n (%)	29 (29)	26 (30,9)	3 (30)	0,62	3 (21,4)	0,54
Hipercolesterolemia, n (%)	27 (27)	21 (25)	5 (50)	0,18	6 (42,8)	0,2
Diabetes mellitus, n (%)	20 (20)	18 (21,4)	2 (20)	0,86	2 (14,2)	0,72
Enfermedad oncológica						
Hematológico	38	33 (39)	2 (20)	0,3	5 (33)	0,7
Mama	51	43 (51)	6 (60)	0,3	8 (53)	0,7
Otros tumores sólidos	10	8 (9)	2 (20)	0,3	2 (13,3)	0,7
Edad al inicio de la QT, años	48 ± 17	49 ± 17	54 ± 8	0,4	46 ± 17	0,6
Exposición a antraciclinas, n (%)	91 (91)	76 (90,4)	10 (100)	0,73	15 (100)	0,6
Exposición a anti-HER2, n (%)	20 (20)	19 (22,9)	1 (10)	0,56	1 (6,6)	0,29

Dosis acumulada de antraciclinas <sup>a</sup> , mg/m <sup>2</sup>	274 ± 169	271 ± 182	302,4 ± 75,6	0,43	290 ± 72,3	0,40
FEVI prequimioterapia, %	62,09 ± 5,35	62,25 ± 5,61	61	0,85	60,6 ± 0,57	0,73
FEVI al diagnóstico, %	33,01 ± 9,98	33,01 ± 10,32	32,8 ± 7,5	0,97	33 ± 8,1	0,84
NYHA III-IV al diagnóstico, %	44 (45)	37 (44)	6 (66)	0,2	7 (50)	0,77
Fibrilación auricular, n (%)	15 (15)	8 (9,5)	5 (50)	0,003	7 (46,6)	0,001
Hospitalización por IC, n (%)	48 (48)	38 (45,2)	9 (90)	0,02	10 (67)	0,16
FEVI en último seguimiento, %	47,32 ± 13,20	48,96 ± 12,48	36,8 ± 14,22	0,02	38,13 ± 13,7	0,007
Recuperación de FEVI, n (%)	50 (50)	46 (54,7)	3 (30)	0,15	4 (26,6)	0,05

TTNvt: variante de truncamiento gen de la titina; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; QT: quimioterapia; IC: insuficiencia cardiaca.

<sup>a</sup>Dosis ajustada a doxorrubicina

**Conclusiones:** Este estudio sugiere que una predisposición genética a MCD, particularmente la presencia de TTNvt, es un factor de riesgo para el desarrollo de MCQ. Esta se produciría como consecuencia de la interacción entre un factor ambiental (quimioterapia) y un corazón genéticamente susceptible. Son necesarios más estudios para establecer la utilidad de la realización de estudios genéticos con el fin de identificar los pacientes de alto riesgo y ofrecerles un tratamiento preventivo personalizado.