

## Interação entre Especialidades: Miocardiopatia Dilatada e Neoplasia de Mama HER2 Positiva

*Interaction between Specialties: Dilated Cardiomyopathy and HER2-Positive Breast Cancer*

Solange Moraes Sanches<sup>1</sup> e Jairo Montemor Augusto Silva<sup>2</sup>

Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo<sup>1</sup>; Departamento de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia<sup>2</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

O progresso no conhecimento dos mecanismos da doença e suas potenciais possibilidades de tratamento, têm com o incremento da pesquisa básica, trazido a algumas situações inusitadas. Como quando algo observado em uma situação específica, definida na prática clínica, pode ser transportado para o laboratório, instigando a investigação de uma provável terapêutica em uma doença não relacionada e fazendo o caminho inverso da "bench-to-bedside". Nos últimos anos, o uso de um anticorpo monoclonal, o trastuzumabe, mostrou-se imprescindível no tratamento das neoplasias de mama com amplificação/superexpressão de HER2, com ganho de sobrevida significativo nos contextos adjuvante e terapêutico. A observação da ocorrência de cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe, assim como a identificação dos mecanismos relacionados a esse efeito colateral, possibilitaram a pesquisa desses mesmos fatores na miocardiopatia dilatada, de uma forma muito interessante.

### A família de receptores ErbB

A família dos receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou ErbB pertence à subclasse 1 da superfamília dos receptores de tirosina quinase. Há quatro membros dessa família:

- 1) ErbB1 – EGFR, HER1
- 2) ErbB2 - HER 2/neu
- 3) ErbB3 - HER 3
- 4) ErbB4 - HER4

Esses receptores possuem uma porção extracelular (onde há o sítio de ligação), uma porção transmembrana e um domínio citoplasmático da tirosina quinase. A ligação à porção extracelular de EGFR, HER3 e HER4 induz à formação de homo e heterodímeros, com preferência de recrutamento de HER2 como parte do dímero<sup>1</sup>. Há como consequência a ativação do domínio intrínseco da quinase e a fosforilação de resíduos específicos de tirosina no citoplasma, levando à

ativação de sinais intracelulares que promovem crescimento, proliferação, diferenciação e migração celular<sup>1-4</sup>.

As neuregulinas são um grupo de proteínas que promovem seletivamente a heterodimerização entre HER2 e HER3, ou HER4, e que se mostram importantes na função cardiovascular normal<sup>5</sup>. As neuregulinas são liberadas da superfície do endocárdio e das células endoteliais, com um efeito parácrino nos cardiomiócitos, com importância no desenvolvimento e manutenção da integridade funcional e estrutural do coração adulto<sup>6-9</sup>.

### Receptores ErbB e carcinogênese

Toda esta família de receptores está envolvida na carcinogênese, particularmente EGFR e HER2. Via de regra, tumores com alterações nesses receptores apresentam uma evolução mais agressiva, com pior evolução clínica para seus portadores<sup>10</sup>. Vários tipos de alterações são identificadas em tumores, como a amplificação gênica, a superexpressão dos receptores ou seus ligantes, mutações, ou perda dos controles regulatórios negativos<sup>3</sup>.

A amplificação de HER2 no câncer de mama é observada em 25% a 30% dos casos e correlaciona-se com sobrevida livre de doença e sobrevida global reduzidas<sup>11,12</sup>. Essa superexpressão ocorre tanto no tumor primário como nas metástases, sugerindo um potencial benefício de uma terapêutica anti-HER2 para essa patologia.

### Trastuzumabe

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado diretamente contra a porção extracelular de HER2. Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, porém sabe-se que há o envolvimento de respostas imunes mediadas (ADCC); inibição da clivagem do HER2; inibição de PI3K e da angiogênese; além da informação de que as células tratadas com trastuzumabe permanecem na fase G1 do ciclo celular<sup>13</sup>.

A utilização de trastuzumabe como tratamento adjuvante reduz o risco de recaída em aproximadamente 50%, determinando uma sobrevida livre de doença significativamente maior que no grupo não tratado, com redução das taxas de mortalidade em cerca de 1/3<sup>14,15</sup>. No contexto neoadjuvante, em que a quimioterapia é administrada previamente à cirurgia, a adição de trastuzumabe determinou uma taxa de respostas patológicas completas de 66,7%, significativamente superior aos 25% encontrados com quimioterapia exclusiva<sup>16</sup>. Na doença metastática, o trastuzumabe determina um benefício clínico significativo, com aumento de 8,5 meses de sobrevida

### Palavras-chave

Cardiomiopatia dilatada, neoplasias da mama, trastuzumabe, anticorpos monoclonais.

Correspondência: Jairo Montemor Augusto Silva •

Rua França Pinto, 954/171, Vila Mariana, 04.016-004, São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: montsanc@uol.com.br, solange.sanches@hcancer.org.br  
Artigo recebido em 05/05/08; revisado recebido em 06/05/08;  
aceito em 06/05/08.

global quando associado à quimioterapia com docetaxel, comparado ao tratamento exclusivo com quimioterapia (mediana de sobrevida de 31,2 meses com a associação trastuzumabe-docetaxel *versus* 22,7 meses para docetaxel isolado)<sup>17</sup>.

Nos estudos clínicos, observou-se que a administração de trastuzumabe isolado, sequencial ou em combinação com quimioterapia pode acarretar dano cardíaco, com redução da força de contração do ventrículo esquerdo, habitualmente reversível com a suspensão do agente. Não há documentação de lesão da célula miocárdica, como por exemplo, ocorre com a ação da antraciclina no músculo cardíaco.

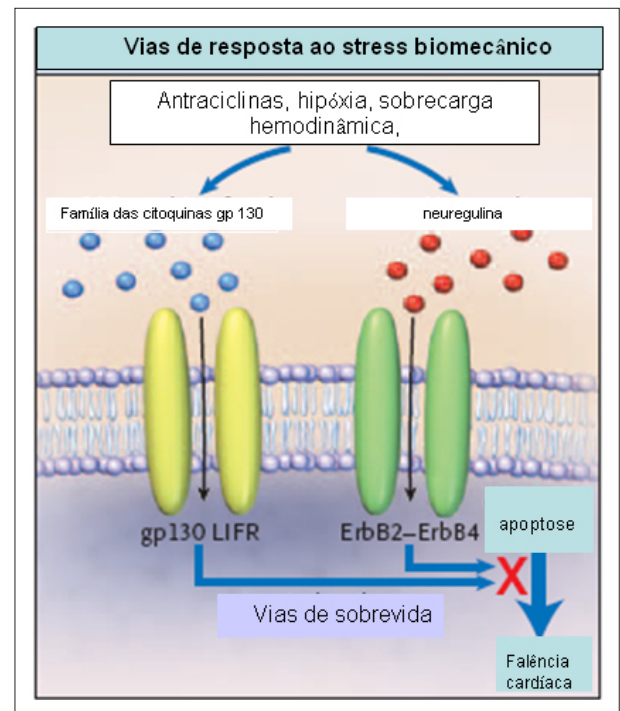
A redução assintomática na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, com necessidade de suspensão do trastuzumabe, ocorreu entre 3,5% e 17,3% das pacientes submetidas a estudos clínicos com o anticorpo monoclonal associado à quimioterapia<sup>15,18-21</sup>. A insuficiência cardíaca sintomática foi observada em 2,5% a 5,1 % dos casos tratados, com falência miocárdica severa (New York Heart Association - NYHA III/IV) e óbito de 0% a 4,1%<sup>15,18-20</sup>. Essa variabilidade pode estar relacionada a condições de sobrecarga cardíaca já existentes, como a hipertensão arterial e a doença isquêmica coronariana, e ao tipo de quimioterapia utilizada. A disfunção cardíaca determinada pelo trastuzumabe é, na maioria das vezes, atenuada ou revertida com a suspensão do agente. O tempo médio para a recuperação é de cerca de um mês e meio, independentemente do tratamento de suporte cardíaco. É interessante observar que pacientes com melhora na função miocárdica podem ser novamente tratadas com o trastuzumabe, quando o benefício clínico oncológico está determinado, com monitorização da fração de ejeção cardíaca e uso de inibidores da enzima de conversão em caráter profilático<sup>22</sup>.

A disfunção cardíaca induzida pelo trastuzumabe parece ser devida, principalmente, à inibição da sinalização de ErbB2 dos cardiomiócitos, associada a alterações na expressão das proteínas BCL-X, com depleção de ATP e consequente disfunção contrátil, sem, entretanto, acarretar alterações na estrutura celular<sup>23</sup>. É uma situação em que a disfunção cardíaca não encontra correlação com lesões nas células miocárdicas, tendo somente repercussão funcional e não morfológica.

A inibição da sinalização da via intracelular mediada por ErbB2, pela ação do trastuzumabe, impede a resposta normal dos cardiomiócitos aos fatores de sobrecarga cardíaca, interferindo nas vias das citocinas gp130 e da neuregulina, e desregulando os mecanismos de manutenção da viabilidade miocárdica, permitindo assim a instalação da disfunção cardíaca<sup>24</sup> (Figura 1).

### Receptores ErbB e função cardíaca

Há uma correlação direta entre a função miocárdica e os níveis de ErbB em modelos animais e em humanos<sup>25,26</sup>. Nas situações de disfunção miocárdica há baixos níveis de ErbB, com elevação dos mesmos após melhora do funcionamento cardíaco com tratamento convencional efetivo<sup>26</sup>. Também em modelos animais com redução da expressão gênica de ErbB2, observa-se cardiomiopatia dilatada, que mimetiza a cardiomiopatia dilatada em humanos<sup>27</sup>. Esses animais são



**Fig. 1 - Via proposta de toxicidade cardíaca induzida pelo trastuzumabe.** Habitualmente, em resposta à injúria miocárdica determinada por fatores como uso de antraciclina, hipóxia ou sobrecarga hemodinâmica, há ativação de vias de manutenção da sobrevivência/hipertrofia das células miocárdicas. Com a inibição de ErbB2 pelo trastuzumabe, há o bloqueio dessa via e, portanto, indução de apoptose, determinando a falência cardíaca. From: Chien, KR<sup>24</sup>

viáveis ao nascimento, porém, quando adultos, desenvolvem uma miocardiopatia grave que determina a morte por insuficiência cardíaca. Na transição da situação de hipertrofia miocárdica por sobrecarga de pressão para a dilatação com falência miocárdica, também é observada a diminuição da expressão da sinalização de ErbB2/ErbB4<sup>25</sup>. O uso de trastuzumabe, que impede a sinalização intracelular de HER2, também cursa com um déficit da função miocárdica semelhante à cardiomiopatia dilatada<sup>21</sup> (Figura 2).

A neuregulina, através da ativação de ErbB2 e ErbB4, promove a hipertrofia de cardiomiócitos adultos e a proliferação de cardiomiócitos embrionários, protegendo-os da apoptose<sup>9</sup>. A sinalização intracelular de ErbB2 e ErbB4 envolve a ativação de uma serina-treonina quinase, a Akt, que fosforila e inativa proteínas importantes na mediação da apoptose, impedindo a sua ocorrência<sup>28-30</sup> (Figura 3). O efeito antiapoptótico de Akt não ocorre isoladamente, dependendo provavelmente da intensidade da ativação de Akt e necessitando da associação de outros fatores, como IGLF-1 e cardiotrofina-1<sup>31</sup>. Em cardiomiócitos adultos, a neuregulina promove a organização dos sarcômeros, protege do desarranjo miofibrilar e inibe a apoptose<sup>6,9,32,33</sup>. Esse efeito "cardiotônico" da neuregulina ainda não havia sido investigado no contexto da reversão da disfunção cardíaca.

Em um estudo pré-clínico publicado por Liu e cols.<sup>34</sup> em 2006 observou-se a atividade da neuregulina na reversão da miocardiopatia induzida por infarto (ligadura da artéria descendente anterior), por droga (doxorubicina) ou após

## Atualização Clínica

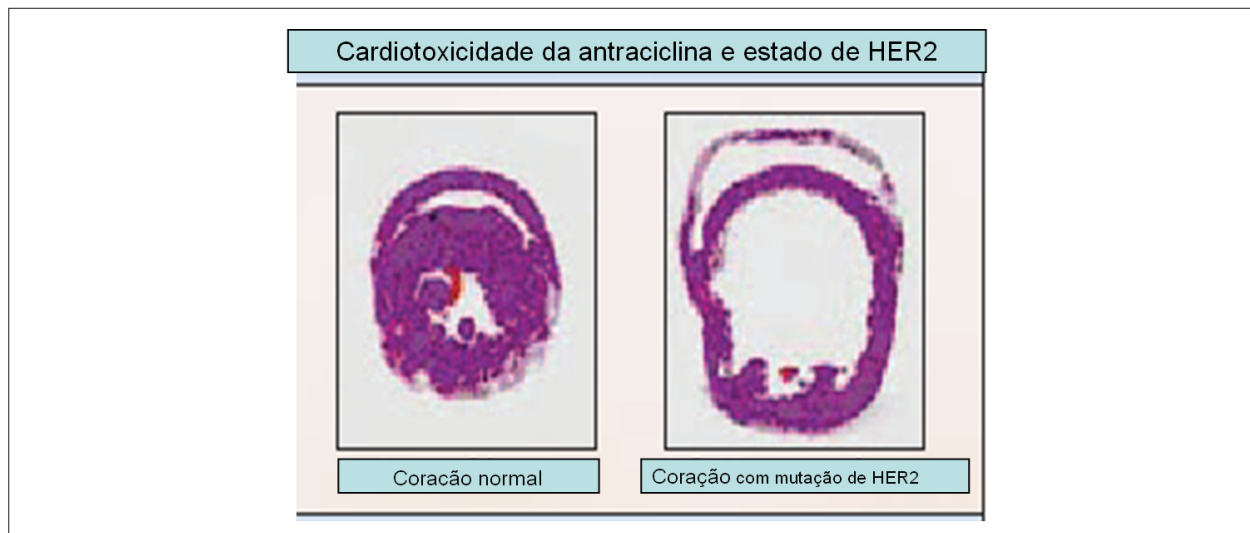


Fig. 2 - Desenvolvimento de dilatação cardíaca potencializada em camundongos com ErbB mutado em resposta à exposição à antraciclina. Cortes transversais de coração de camundongos com ErbB2 normal e com ErbB2 mutado, documentando que a perda de função de ErbB2 potencializa o risco de cardiotoxicidade, com dilatação cardíaca significativa após stress cardíaco (no caso, uso de antraciclina). From: Chien, KR<sup>24</sup>.

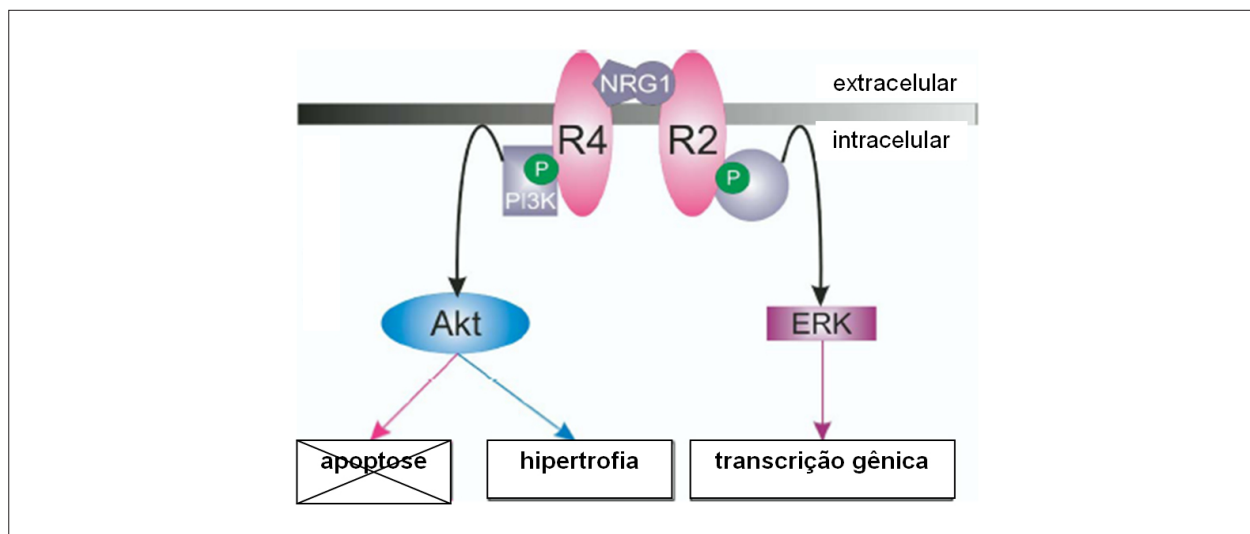


Fig. 3 - Ação esquemática de ErbB nos cardiomiócitos. A neuregulina (NRG1) promove a dimerização de ErbB2 (R2) e ErbB4 (R4), ativando a sinalização intracelular de transdução proteica, com consequente inativação da apoptose celular, hipertrofia das células miocárdicas e ativação de fatores de transcrição gênica mediados por ERK. From: Freedman and Ginsburg<sup>6</sup>.

miocardite induzida pelo vírus Coxsackie B3. Foi sintetizado um peptídeo de 61 resíduos de aminoácidos, correspondente ao domínio EGF-like da neuregulina, capaz de ativar a sinalização de ErbB. A administração de neuregulina em um período de uma semana até dois meses após a instalação da insuficiência cardíaca nesses animais, mostrou benefícios em termos de dimensões das câmaras cardíacas e do desempenho sistólico, com aumento de sobrevida. Animais tratados com captopril também obtiveram ganho de função miocárdica e sobrevida, que foi aditivo ao resultado da neuregulina, quando utilizados concomitantemente. Esse efeito somatório permite inferir tratar-se de agentes com mecanismos de ação distintos. Há o relato de que a organização sarcomérica foi

bloqueada pelo inibidor de Erk-Mek e não pelo da quinase PI3, indicando o envolvimento da via de Erk no incremento da função miocárdica, com hipertrofia e inibição da apoptose.

A ativação da via de ErbB2/ErbB4 pela neuregulina melhorou a performance cardíaca e a sobrevida dos animais com cardiomiopatia induzida por infarto, drogas ou miocardite. Os parâmetros de resposta não se alteraram imediatamente, com incremento após alguns dias do início da terapêutica, e com manutenção do efeito cerca de 60 a 80 dias após a descontinuação da administração da neuregulina. Esse efeito mimetiza inversamente o observado no tratamento do câncer de mama metastático com trastuzumabe, em que a persistência do efeito do trastuzumabe permanece cerca

de 6 a 8 semanas após a suspensão da droga. O fato de que o incremento da função miocárdica e sobrevida ocorreram mesmo decorridos 2 meses do dano ao coração, sugere que há a possibilidade da utilização da neuregulina como tratamento de miocardiopatia dilatada de instalação de longa data.

Os efeitos terapêuticos decorrentes da ativação de ErbB2 (organização dos sarcômeros, manutenção da integridade celular, adesão celular, supressão da apoptose e aumento da angiogênese), que diferem de quaisquer outros agentes atualmente utilizados para o tratamento da disfunção miocárdica, permitem considerar essa via como uma possibilidade de abordagem de tratamento da falência cardíaca.

Esse exemplo ilustra uma situação não convencional em que um efeito colateral, observado durante o tratamento padrão de uma determinada doença, pode levar à possibilidade de uma investigação terapêutica em outra especialidade.

Além da atenção constante na incorporação à prática clínica de conhecimentos originados no laboratório, não se pode negligenciar situações semelhantes à relatada, em que o caminho habitual laboratório-prática clínica seja invertido.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Yarden Y, Slikowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Moll Cell Biol.* 2001; 2: 127-37.
2. Olayoye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J.* 2000; 19 (13): 3159-67.
3. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (11): 2445-59.
4. Reid A, Vidal L, Shaw H, Bono J. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer.* 2007; 43: 481-9.
5. Freedman NJ, Ginsburg GS. Novel – and “neu”- therapeutic possibilities for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (7): 1448-50.
6. Garratt AN, Ozcekik C, Birchmeier C. ErbB2 pathways in heart and neural diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 2003; 13: 80-6.
7. Liu X, Hwang H, Cao L. Domain-specific gene disruption reveals critical regulation of neuregulin signaling by its cytoplasmic tail. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95 (22): 13024-9.
8. Gassmann M, Casagrande F, Orioli D. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature.* 1995; 378: 390-4.
9. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes: persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem.* 1998; 273: 10261-9.
10. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5 (5): 341-54.
11. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235 (4785): 177-82.
12. Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol.* 1992; 10 (7): 1044-8.
13. Valabrega C, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18 (6): 977-84.
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1661-72.
15. Romond E, Perez E, Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1673-84.
16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (16): 3676-85.
17. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4265-74.
18. Tan-Chiu E, Romond E. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node positive, human epidermal growth factor receptor 2 – overexpressing breast cancer: NSABP-31. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7811-9.
19. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 94: S5.
20. Joensuu H, Kellokumpu-lehtinen PL, Bono P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 809-20.
21. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (23): 3525-33.
22. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006; 114: 2474-81.
23. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature.* 2007; 7: 332-43.
24. Chien KR. Herceptin and the heart- a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med.* 2006; 354 (8): 789-90.
25. Rohrbach S, X Yan, Weinberg EO. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis: differential expression of erbB2 e erbB4 receptors. *Circulation.* 1999; 100: 407-12.

## Atualização Clínica

26. Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, Holtz J. Neuregulin receptors erbB2 e erbB4 in failing human myocardium- depressed expression and attenuated activation. *Basic Res Cardiol.* 2005; 100 (3):240-9.
27. Crone SA, Zhao YY, Fan L. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002; 8: 459-65.
28. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest.* 2005; 115: 565-71.
29. Liu FF, Stone JR, Schuldt AJ. Heterozygous knockout of neuregulin-1 gene in mice exacerbates doxorubicin-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H660-6.
30. Fukazawa R, Miller TA, Kuramochi Y. Neuregulin-1 protects ventricular myocytes from anthracycline-induced apoptosis via erbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt. *J Moll Cell Cardiol.* 2003; 35: 1473-9.
31. Kuwahara K, Saito Y, Kishimoto I. Cardiotrophin-1 phosphorylates akt and BAD, and prolongs cell survival via a PI3K-dependent pathway in cardiac myocytes. *J Moll Cell Cardiol.* 2000; 32 (8):1385-94.
32. Baliga RR, Pimental DR, Zhao YY. NRG-1 induced cardiomyocyte hypertrophy: role of PI-3-kinase, p70 S6K, and MEK-MAPK-RSK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999; 277: 2026-37.
33. Sawyer DB, Suppinger C, Miller TA. Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1B and anti-erbB2. *Circulation.* 2002; 205: 1551-4.
34. Liu X, Gu X, Li Z, Li X, Li H, Chang J, et al. Neuregulin-1/erbB-activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated, and viral cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (7): 1438-47.