

Detecção de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Trastuzumabe em Portadoras de Câncer de Mama

Detection of Subclinical Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer

Marília Harumi Higuchi dos Santos

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP - Brasil

Nas últimas décadas, o tratamento do câncer teve grande evolução nos campos da cirurgia, da radioterapia, e no surgimento de quimioterápicos citotóxicos, e terapias-alvo (incluindo anticorpos monoclonais, inibidores de tirosina quinase e inibidores da angiogênese). Com isso, houve aumento na sobrevida de pacientes com câncer fazendo que as complicações cardiovasculares relacionadas ao tratamento oncológico sejam mais valorizadas por cardiologistas e oncologistas.

A manifestação clínica mais frequente de cardiotoxicidade é a disfunção ventricular sintomática ou assintomática que pode progredir para insuficiência cardíaca¹. A disfunção ventricular pode ocorrer não apenas após a quimioterapia convencional com antraciclínas, mas também com os novos agentes antitumorais como o trastuzumabe.

Diversos estudos têm mostrado que o rastreamento de cardiotoxicidade através do seguimento de fração de ejeção pode ser inadequado para detectar a forma subclínica da doença². Sabe-se que o tempo de instituição de terapia cardiovascular é importante fator prognóstico de recuperação da função cardíaca e para evitar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca³. Assim, vários biomarcadores têm sido estudados na tentativa de detecção precoce de cardiotoxicidade, sobretudo a troponina, o BNP e os microRNAs^{4,5}. No entanto, ainda não estão estabelecidos o tempo ideal de coleta, nem a população ideal a ser submetida a esse rastreio. Além disso, métodos mais sensíveis de avaliação da estrutura e função cardíaca como a ressonância magnética e o ecocardiograma com *strain* parecem detectar formas subclínicas da doença².

Algumas medicações comumente utilizadas no manejo da insuficiência cardíaca têm mostrado efeito benéfico sobre a cardiotoxicidade relacionada aos quimioterápicos. O uso de inibidores de enzima de conversão da angiotensina

em pacientes com aumento de troponina durante o tratamento quimioterápico pode ser uma ferramenta efetiva na prevenção de disfunção ventricular esquerda e eventos cardiovasculares tardios⁶. Entretanto, não existem grandes estudos para avaliação do efeito dessas medicações sobre a eficácia terapêutica antineoplásica. No tratamento da cardiotoxicidade associada ao uso de agentes quimioterápicos, betabloqueadores e inibidores de enzima de conversão de angiotensina parecem ser efetivos. No entanto, o tratamento precoce da disfunção ventricular é fundamental, uma vez que existe correlação entre o tempo de início do tratamento da disfunção ventricular e recuperação da função cardíaca¹.

A amplificação do gene HER2 e/ou hiperexpressão de sua proteína ocorre em aproximadamente 20% dos cânceres de mama e está associada a pior prognóstico⁷. Novos agentes quimioterápicos, com alvo no receptor HER2 e sua via de ação, revolucionaram o tratamento desse tipo de câncer⁸. O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, foi a primeira terapia-alvo contra a via HER2, e seu uso mudou a história natural do câncer de mama HER2+, resultando em melhora da sobrevida similar a cânceres de mama HER2-. Dessa forma, o trastuzumabe tornou-se ponto-chave no tratamento de câncer de mama HER2+. Entretanto, apesar dos benefícios proeminentes em sobrevida relacionado ao tratamento anti-HER2, foi notado um significativo aumento na toxicidade cardíaca relacionado à medicação⁹, com vários eventos de disfunção cardíaca reportados em estudos clínicos com o uso de trastuzumabe. Embora a toxicidade cardíaca induzida pela terapia anti-HER2 não seja completamente conhecida, estudos pré-clínicos mostram importante papel das vias de sinalização de HER2 na fisiologia cardíaca, dado que ambos os receptores HER2 e seus ligantes são expressos nos cardiomiócitos. Apesar dos benefícios anticâncer oferecidos pela terapia anti-HER, existe justificada preocupação com o potencial de eventos cardíacos adversos e estudos são necessários para avaliar formas de detecção precoce dessa toxicidade, bem como a melhor forma de manejo, visto que as vias de toxicidade e terapêutica podem estar superpostas¹⁰.

Acredita-se que a disfunção diastólica possa preceder o aparecimento de disfunção sistólica de ventrículo esquerdo¹¹. Nesta edição, Dores e cols.¹² estudaram 51 mulheres com câncer de mama HER2+ por cinco meses para avaliar a ocorrência de cardiotoxicidade precoce. Apesar de não terem encontrado insuficiência cardíaca sintomática, os autores mostraram que ao terceiro mês já existiam diferenças nos parâmetros diastólicos após a utilização do trastuzumabe. Os autores encontraram diferença estatisticamente significativa

Palavras-chave

Antineoplásicos, Cardiotoxinas, Neoplasias da Mama, Disfunção Ventricular, Insuficiência Cardíaca.

Correspondência: Marília Harumi Higuchi dos Santos •

Rua Capote Valente 361 ap. 142. Jd America, São Paulo - SP - Brasil - CEP 05409-001

E-mail: mhhsantos@yahoo.com

Artigo recebido em 11/06/13; revisado em 11/06/13; aceito em 11/06/13.

DOI: 10.5935/abc.20130143

na relação E/e' do início ao terceiro mês de seguimento, relacionada a uma redução na velocidade é miocárdica, conforme avaliado por Doppler tecidual. Em mais da metade das pacientes (57,9%), foi encontrada queda de fração de ejeção, mas apenas em uma para valores abaixo de 55%.

Com o crescimento da cardio-oncologia e o surgimento constante de novos agentes quimioterápicos, estudos de

vigilância e a busca de marcadores precoces de alterações cardíacas no paciente oncológico são de grande importância para o manejo adequado desses pacientes.

“Editorial sob responsabilidade do Cardiosource em Português. <http://cientifico.cardiol.br/cardiosource2/default.asp>”

Referências

1. Colombo A, Meroni CA, Cipolla CM, Cardinale D. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2013. May 16 [Epub ahead of print].
2. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263-70.
3. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of Beta-Adrenoceptor blockade in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420-6.
4. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1042-9.
5. Pellegrino L, Stebbing J, Braga VM, Frampton AE, Jacob J, Buluwela L, et al. miR-23b regulates cytoskeletal remodeling, motility and metastasis by directly targeting multiple transcripts. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(10):5400-12.
6. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
8. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-8.
9. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21.
10. Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist*. 2009;14(1):1-11.
11. Edvardsen T. Can modern echocardiographic techniques predict drug-induced cardiotoxicity? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2271-2.
12. Dores H, Abecasis J, Correia MJ, Gândara F, Fonseca C, Azevedo J, et al. Detecção de Cardiotoxicidade Subclínica Induzida por Trastuzumabe em Portadoras de Câncer de Mama. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4):328-32.