

Estudo Prospectivo de Coorte sobre Cardiotoxicidade na Terapia Adjuvante com Trastuzumabe em Pacientes com Câncer de Mama

A Prospective Cohort Study on Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab Therapy in Breast Cancer Patients

Erika Matos¹, Borut Jug², Rok Blagus³, Branko Zakotnik¹

Institute of Oncology Ljubljana - Division of Medical Oncology¹; University Medical Centre Ljubljana – Department of Vascular Diseases²; Institute for Biostatistics and Medical Informatics³ – University of Ljubljana – Slovenia

Resumo

Fundamento: Cardiotoxicidade é um importante efeito colateral da terapia com trastuzumabe, recomendando-se vigilância cardíaca.

Objetivos: Avaliar prospectivamente as características basais de pacientes, nível de fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP) e parâmetros ecocardiográficos como possíveis preditores de disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe.

Métodos: Em um estudo clínico prospectivo de coorte, realizou-se avaliação ecocardiográfica e neuro-humoral basal, aos 4, 8 e 12 meses em pacientes com câncer de mama submetidas a terapia adjuvante com trastuzumabe após antraciclina (3-4 ciclos). Definiu-se disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe como uma redução na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) $\geq 10\%$.

Resultados: Este estudo incluiu 92 pacientes (idade média, $53,6 \pm 9,0$ anos). Pacientes que desenvolveram redução na FEVE $\geq 10\%$ (20,6%) relacionada ao trastuzumabe durante tratamento tinham FEVE basal significativamente maior ($70,7 \pm 4,4\%$) do que aqueles sem ($64,8 \pm 5,5\%$) ($p = 0,0035$). Todos os demais parâmetros basais medidos (idade, índice de massa corporal, hipertensão arterial, nível de NT-proBNP e outros parâmetros ecocardiográficos) não foram identificados como significativos.

Conclusões: Nossos achados sugerem que as características basais das pacientes, nível de NT-proBNP e parâmetros ecocardiográficos, contanto que dentro da variação normal, não são ferramentas confiáveis para predição precoce de disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe em pacientes submetidas a terapia adjuvante com trastuzumabe após baixa dose de antraciclina. Uma redução na FEVE em pacientes com FEVE basal alta-normal, ainda que estatisticamente significativa, não é clinicamente relevante. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(1):40-47)

Palavras-chave: Trastuzumab / efeitos adversos; Trastuzumab / uso terapêutico; Neoplasias da Mama / terapia; Cardiotoxicidade; Estudos de Coortes.

Abstract

Background: Cardiotoxicity is an important side effect of trastuzumab therapy and cardiac surveillance is recommended.

Objectives: The aim of our study was to prospectively assess baseline patients' characteristics, level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and echocardiographic parameters as possible predictors of trastuzumab-related cardiac dysfunction.

Methods: In a prospective cohort study, clinical, echocardiographic and neurohumoral assessment was performed at baseline, after 4, 8 and 12 months in breast cancer patients undergoing post-anthracycline (3-4 cycles) adjuvant therapy with trastuzumab. Trastuzumab-related cardiac dysfunction was defined as a decline of $\geq 10\%$ in left ventricular ejection fraction (LVEF).

Results: 92 patients (mean age, 53.6 ± 9.0 years) were included. Patients who developed trastuzumab-related LVEF decline $\geq 10\%$ (20.6%) during treatment had significantly higher baseline LVEF ($70.7 \pm 4.4\%$) than those without ($64.8 \pm 5.5\%$) ($p = 0.0035$). All other measured baseline parameters (age, body mass index, arterial hypertension, level of NT-proBNP and other echocardiographic parameters) were not identified as significant.

Conclusions: Our findings suggest that baseline patient's characteristics, level of NT-proBNP and echocardiographic parameters, as long as they are within normal range, are not a reliable tool to predict early trastuzumab-related cardiac dysfunction in patients undergoing post-low dose anthracycline adjuvant trastuzumab therapy. A LVEF decline in patients with high-normal baseline level although statistically significant is not clinically relevant. (Arq Bras Cardiol. 2016; 107(1):40-47)

Keywords: Trastuzumab / adverse effects; Trastuzumab / therapeutic use; Breast Neoplasms / therapy; Cardiotoxicity; Cohort Studies.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Erika Matos •

Institute of Oncology Ljubljana – Zaloska, 2. Postal Code: 1000, Moste, Ljubljana – Slovenia

E-mail: ematos@onko-i.si

Artigo recebido em 23/09/15; revisado em 19/10/15; aceito em 23/02/16.

DOI: 10.5935/abc.20160084

Introdução

O tratamento adjuvante com trastuzumabe reduz significativamente a mortalidade e o risco de recidiva em pacientes com câncer de mama positivo para receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2).¹⁻⁶ Trastuzumabe adjuvante, no entanto, acha-se associado a significativa cardiotoxicidade, sendo a disfunção cardíaca a ele relacionada reconhecida como um importante efeito colateral e a principal razão para interrupção prematura do tratamento.^{1,7}

Ensaio randomizados identificaram os seguintes fatores de risco para cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe: hipertensão arterial (HA); idade superior a 50 anos; índice de massa corporal (IMC); exposição às antraciclina; e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) basal limítrofe.⁸ No entanto, há evidência fraca ou ainda não exaustivamente estudada quanto a outros possíveis preditores de cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe, como a fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NT-proBNP)⁹⁻¹¹ e algumas medidas ecocardiográficas, como volume ventricular esquerdo sistólico final (VVESF), pico de velocidade sistólica de onda na posição mitral septal na ecocardiografia com Doppler tecidual (onda Sm), velocidade diastólica precoce de onda na posição mitral septal na ecocardiografia com Doppler tecidual (onda Em), área de átrio esquerdo (AE) e relação entre as velocidades de onda E e A no fluxo mitral no Doppler pulsátil (E/A).¹²⁻¹⁵ Sabe-se que a deterioração da FEVE é um estágio relativamente tardio da disfunção ventricular, quando o miocárdio já exauriu sua considerável reserva funcional. Entretanto, pode-se demonstrar na ecocardiografia o comprometimento diastólico do ventrículo esquerdo antes da queda na FEVE em diferentes patologias, como cardiotoxicidade mediada por antraciclina, doença arterial coronariana, diabetes, ou HA. Logo, parece razoável utilizar a função diastólica para mostrar as alterações cardíacas mais precoces e sutis que ocorrem durante tratamento adjuvante com trastuzumabe. Os dados disponíveis atualmente para essa população de pacientes são escassos e não uniformes.¹⁵⁻¹⁸ Os peptídeos natriuréticos, liberados durante estresse hemodinâmico, são bastante utilizados na detecção precoce de insuficiência cardíaca e já se mostraram marcadores sensíveis de disfunção ventricular esquerda e poderosos de morbimortalidade no contexto de insuficiência cardíaca. Níveis elevados de NT-proBNP foram detectados em alguns estudos avaliando cardiotoxicidade devida ao tratamento com antraciclina. Entretanto, a capacidade do NT-proBNP para prever disfunção cardíaca precoce em pacientes tratadas com trastuzumabe permanece não confirmada, tendo a maioria dos estudos fornecido resultados desanimadores.^{11,13,19}

Estudos prévios relataram que alterações nas medidas ecocardiográficas seriadas (especialmente nos três primeiros meses após o início da terapia) predizem disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe. No entanto, não focaram no possível valor preditivo das medidas basais na ecocardiografia bidimensional com Doppler e na ecocardiografia com Doppler tecidual e pulsátil.^{13,20} Estudos demonstraram que as técnicas ecocardiográficas bidimensionais são confiáveis para a detecção de diferença na FEVE próxima a 10%, podendo ser usadas como indicador de cardiotoxicidade na ausência de sintomas.²¹

O presente estudo prospectivo avaliou idade, HA, IMC, FEVE, VVESF, ondas Sm e Em, AE, E/A e nível de NT-proBNP como possíveis preditores da disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama positivo para HER-2, submetidos a terapia adjuvante com trastuzumabe após antraciclina.

Métodos

Trata-se de estudo prospectivo de coorte com avaliação seriada clínica, ecocardiográfica e neuro-humoral em pacientes com câncer de mama positivo para HER-2 submetidos a terapia adjuvante com trastuzumabe no Instituto de Oncologia em Ljubljana, Eslovênia, de outubro de 2011 a novembro de 2013. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Nacional (No. 110/04/10), tendo todas as participantes fornecido termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua entrada no estudo.

Foram consideradas elegíveis as pacientes com função cardíaca sistólica basal normal (FEVE > 50%). Todas as pacientes foram tratadas previamente com quimioterapia baseada em antraciclina (3-4 ciclos). Além das antraciclina, administrou-se quimioterapia adjuvante com base em taxano conforme as diretrizes internacionais atuais, concomitantemente com trastuzumabe.²² As pacientes foram tratadas com trastuzumabe por um ano, perfazendo um total de 18 infusões a cada três semanas. Radioterapia nas mamas ou região mamária foi realizada após a quimioterapia adjuvante, quando em tratamento com trastuzumabe adjuvante, se indicado, conforme as diretrizes clínicas atuais.²²

Exame clínico e ecocardiografia transtorácica foram realizados, assim como os níveis plasmáticos de NT-proBNP foram determinados nas condições basais e após 4, 8 e 12 meses durante tratamento com trastuzumabe.

As pacientes foram submetidas a extensa avaliação cardiovascular, tendo recebido o diagnóstico de insuficiência cardíaca na presença de sinais e sintomas, e de cardiopatia estrutural de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia.²³

Com relação a comorbidades, focou-se especialmente em HA, dislipidemia e diabetes mellitus. Definiu-se HA como história de HA com uso de medicação anti-hipertensiva, ou como pressão arterial sistólica > 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica > 90 mmHg em duas medidas separadas. Dislipidemia e diabetes mellitus foram definidas como história de doença com tratamento medicamentoso apropriado ou achados laboratoriais (LDL-C > 3, CT > 5 mmol/l ou glicemia de jejum > 7 mmol/l, respectivamente). Calculou-se o IMC com base na seguinte fórmula: peso corporal em quilograma dividido pelo quadrado da altura em metros. Doença arterial coronariana foi definida como história de infarto do miocárdio ou procedimento de revascularização, presença de estenose coronariana em angiotomografia computadorizada ou invasiva ou presença de isquemia na cintilografia miocárdica. Valvulopatia foi definida como história de correção/substituição valvar, ou significativo comprometimento (> leve) estrutural ou funcional em exame de imagem cardíaca.

Ecocardiografia transtorácica foi realizada com um sistema de imagem *phased-array* equipado com transdutor e segunda

harmônica. As imagens foram obtidas em cortes paraesternal, longitudinal, transversal e apical, estando a paciente deitada na posição lateral esquerda. Registros de ecocardiografia com Doppler tecidual, modo M, Doppler bidimensional e Doppler pulsátil foram obtidos. Todas as medidas foram feitas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) e da Associação Europeia de Ecocardiografia (EAE).^{18,24} Cada avaliação foi analisada por pelo menos três ciclos consecutivos (ou pelo menos cinco em qualquer ritmo que não fosse sinusal regular), evitando-se os batimentos pós-ectópicos. Avaliou-se FEVE em cortes bidimensionais apicais de 4 e 2 câmaras, usando o método biplanar de Simpson. Caso cortes apicais biplanares não estivessem disponíveis nas condições basais e/ou seguimento, a análise foi realizada usando corte apical de 4 câmaras. Nenhuma medida ecocardiográfica foi excluída do estudo por má qualidade de imagem. Doppler pulsátil transmitral foi registrado no corte apical de 4 câmaras para medir as velocidades de pico precoce (E) e atrial (A) (m/s), relação entre as velocidades de pico de onda E e A (E/A) e tempo de desaceleração da onda E (ms). O Doppler pulsátil foi realizado ao nível do anel mitral lateral e septal para medir as velocidades sistólica de pico (Sm) e diastólicas precoce (Em) e tardia (Am). Todos os parâmetros do Doppler tecidual foram obtidos como a média dos valores do anel mitral lateral e septal. No Doppler, a relação entre a velocidade transmitral de pico E e a média da velocidade de pico Em [(Em lateral + Em septal)/2] foi calculada como um índice da pressão de enchimento ventricular esquerda.

Todas as avaliações ecocardiográficas foram realizadas por cardiologista experiente, em uma única instituição. A reprodutibilidade do método foi avaliada no laboratório de ecocardiografia, usando 20 registros analisados duas vezes (variabilidade intra-observador). O coeficiente de correlação intraclasse foi bom (para FEVE intra-observador, 0,97). A confiabilidade do método foi avaliada comparando-se a FEVE obtida na ecocardiografia com ventriculografia radioisotópica (MUGA - *multigated acquisition scan*) em 20 pacientes. O coeficiente de correlação interclasse foi bom (para FEVE inter-método, 0,87).

Os níveis plasmáticos de NT-proBNP foram determinados com eletroquimioluminescência em analisador Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha).

A disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe foi definida como sinais e/ou sintomas clínicos de insuficiência cardíaca ou declínio na FEVE de pelo menos 10% do valor basal em pacientes assintomáticos ao longo do tratamento adjuvante com trastuzumabe.^{3,16}

De acordo com a literatura, a incidência esperada de declínio da FEVE de 10% ou mais em pacientes em terapia adjuvante com trastuzumabe é de 15%.¹⁶ Para um nível de probabilidade desejada de 0,05 e poder estatístico de 0,80 para detectar 10% de declínio na FEVE normal (70% a 60%), foram necessários 12 pacientes com tal característica; assim, calculamos ter de incluir 90 pacientes.

As variáveis contínuas distribuídas normalmente foram descritas como média \pm desvio padrão (DP), as variáveis contínuas não distribuídas normalmente foram descritas como

mediana e variação interquartil, sendo as variáveis categóricas descritas como números e/ou porcentagens. As características basais e os parâmetros ecocardiográficos das pacientes com e sem disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe no seguimento foram comparadas com regressão logística; razão de chance (OR) e seus intervalos de confiança (IC) a 95% são relatados. Realizou-se regressão logística múltipla para determinar os preditores independentes para redução na FEVE de pelo menos 10% da basal, usando-se os preditores univariados que se mostraram significativos. Um valor de *p* bicaudal $< 0,05$ foi considerado significativo. Estimou-se a qualidade do ajuste dos modelos com o critério de informação de Akaike²⁵ e o teste de Hosmer-Lemeshow.²⁶ Do ponto de vista de significado estatístico, nenhum dos modelos relatados neste estudo exibiu má qualidade do ajuste. As análises foram realizadas usando-se o programa IBM SPSS v.22 e linguagem R para cálculo estatístico (R v.3.0.3.).²⁷

Resultados

Um total de 92 pacientes assinou o termo de consentimento livre e informado, sendo incluídas no estudo. Não houve perda durante o seguimento e nem morte. Uma paciente foi excluída da análise porque seus achados ecocardiográficos basais (após antraciclina) sugeriram sobrecarga ventricular direita e suspeita de embolia pulmonar, que foi confirmada por angiotomografia computadorizada. Todas as demais pacientes receberam o tratamento de um ano inteiro de trastuzumabe adjuvante. Não houve interrupção temporária da terapia. A amostra foi constituída só por pacientes do sexo feminino, sendo a idade média de 53,6 anos (variação: 35,0-75,5). Todas foram tratadas anteriormente com antraciclina (3 ou 4 ciclos de epidoxorrubicina, 90 a 100 mg/m², ou 4 ciclos de doxorrubicina, 60 mg/m²) e 82 (89,1%) pacientes receberam também quimioterapia baseada em taxano. No total, foram realizadas 288 medidas ecocardiográficas e 297 medidas de NT-proBNP. Redução da FEVE foi observada em 78 pacientes, em quem foram tomadas medidas basais e em pelo menos uma outra ocasião. Certos parâmetros ecocardiográficos basais não puderam ser avaliados em todas as pacientes.

Em concomitância com trastuzumabe, 65 (70,7%) pacientes foram submetidas a radioterapia e 60 (65,2%) foram submetidas a terapia endócrina adjuvante. As seguintes comorbidades foram obtidas a partir dos prontuários médicos: HA em 27 (29,3%) pacientes, diabetes mellitus em 4 (4,3%) pacientes, e dislipidemia em 9 (9,8%) pacientes. Antes de entrar no estudo, 25 pacientes foram tratadas para HA. Dessas, 12 pacientes foram submetidas a monoterapia a saber: inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), 5 pacientes; bloqueador de receptor de angiotensina, 2 pacientes; betabloqueador, 4 pacientes; e bloqueador de canal de cálcio, 1 paciente. Nas outras 13 pacientes, a HA foi tratada com uma combinação de dois ou três fármacos, sendo, na maioria das vezes, um diurético e o outro: IECA, 5 pacientes; bloqueador de receptor de angiotensina, 3 pacientes; IECA e betabloqueador, 2 pacientes; IECA e bloqueador de canal de cálcio, 2 pacientes. Uma paciente estava recebendo uma combinação inadequada de IECA e bloqueador de receptor de angiotensina, o que foi modificado durante o tratamento. Em duas pacientes com história de HA e que haviam recusado tratamento anterior, introduziu-se terapia com IECA. A Tabela 1 detalha as características das pacientes e

Tabela 1 – Características das pacientes e do tratamento

No.	92	100%
Idade / anos		
Média (DP)	53,6 (9,0)	
Variação	35,0-75,5	
Sítio do câncer de mama		
Esquerda	46	50%
Direita	46	50%
IMC / kg/m²		
Média (DP)	26,1 (4,9)	
Variação	17,9-40,1	
Pacientes com IMC 25-29,9 kg/m ²	30	32,6%
Pacientes com IMC ≥ 30 kg/m ²	16	17,4%
Comorbidades		
HA	27	29,3%
DM	4	4,3%
Dislipidemia	9	9,8%
Tratamento		
Dose cumulativa de antraciclina		
Doxorrubicina (média) / mg/m ²	240	10,9%
Epidoxorrubicina (média) / mg/m ²	304	89,1%
RT	65	70,7%
TE	60	65,2%
Quimioterapia baseada em taxano	82	89,1%

IMC: índice de massa corporal; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes mellitus; RT: radioterapia; TE: terapia endócrina; DP: desvio padrão.

do tratamento. Nenhuma paciente desenvolveu insuficiência cardíaca sintomática durante o seguimento; entretanto, a avaliação ecocardiográfica revelou redução de FEVE ($\geq 10\%$) durante o tratamento em 22 (23,9%) pacientes. Dessas, 11 (50%) apresentaram a redução nos 4 primeiros meses, 7 pacientes (31,8%) entre 4 e 8 meses, e 4 pacientes (18,2%) entre 8 e 12 meses (Figura 1). Todas essas pacientes foram também encaminhadas para um cardiologista para acompanhamento durante o tratamento.

O modelo univariado mostrou que apenas a FEVE basal e o VVESF prediziam redução significativa na FEVE de 10% ou mais durante tratamento adjuvante com trastuzumabe (Tabela 2). As médias da FEVE basal foram 70,7% e 64,8% para pacientes com e sem disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe. A diferença na FEVE e no VVESF foi estatisticamente significativa. Na análise multivariada, apenas a FEVE manteve significado estatístico (Tabela 3). Não se observou diferença significativa de idade, IMC, HA e nível basal de NT-proBNP entre pacientes com e sem significativa redução da FEVE. Nenhum parâmetro de função sistólica ou diastólica na ecocardiografia com Doppler e com Doppler tecidual apresentou significado estatístico (Tabela 2).

Discussão

No presente estudo, fatores de risco clássicos (idade, HA, IMC), NT-proBNP e medidas ecocardiográficas (ondas Sm e Em, AE, E/A) não se mostraram preditores de disfunção ventricular esquerda relacionada ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama positivo para HER-2 submetidas a terapia adjuvante com trastuzumabe após baixa dose de antraciclina. Pacientes com valores basais mais elevados de FEVE (70,7% vs 64,8%) apresentaram uma redução de FEVE estatisticamente significativa, ainda que clinicamente irrelevante, de 10% ou mais durante o tratamento.

Idade, incidência de HA e IMC de nossas pacientes foram comparáveis às relatadas em estudos adjuvantes.^{2,4,5} No nosso estudo, a idade das pacientes não se mostrou um importante preditor, ao contrário dos resultados de dois estudos clínicos randomizados prospectivos norte-americanos.^{2,5} Por outro lado, alguns estudos, como o HERA,⁴ não conseguiram confirmar seu valor preditivo. Além disso, estudos incluindo pacientes da prática clínica diária não demonstraram o impacto da idade para prever disfunção cardíaca relacionada ao tratamento adjuvante com trastuzumabe.^{14,28} Hipertensão arterial,

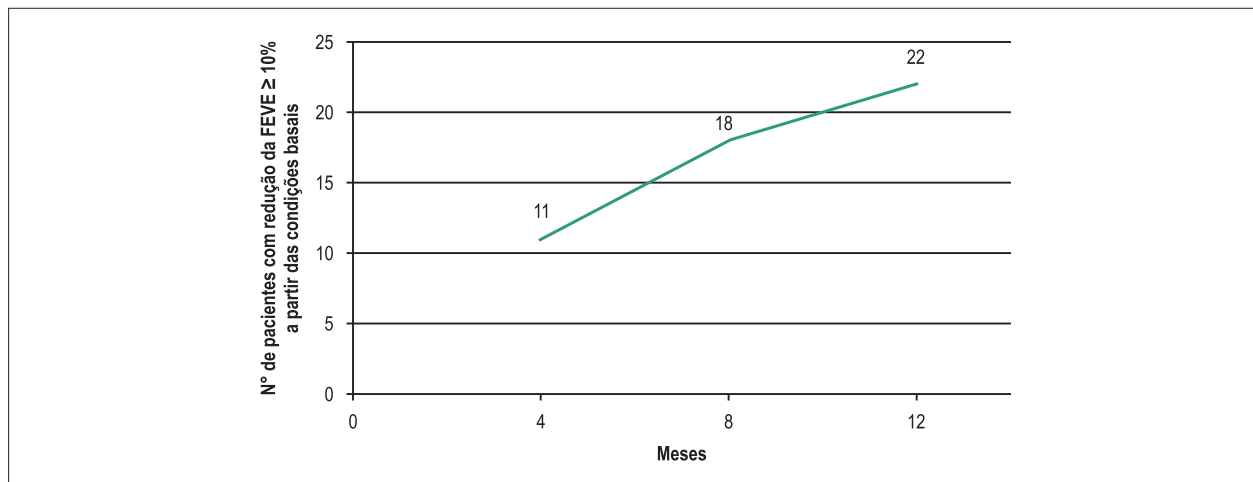


Figura 1 – Incidência de cardiotoxicidade durante tratamento com trastuzumabe.

Tabela 2 – Características e parâmetros ecocardiográficos basais de pacientes com e sem disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe em seguimento – modelo univariado

Parâmetro	Todas as pacientes	Redução FEVE ≥ 10% [No.]	Redução FEVE < 10% [No.]	OR	IC 95%	p
Idade (anos)	53,6 ± 9,0	53,2 ± 9,4 [22]	52,6 ± 9,0 [56]	1,008	0,954 – 1,065	0,7753
IMC (kg/m ²)	26,1 ± 4,9	25,2 ± 5,2 [22]	26,5 ± 5,4 [56]	1,001	0,902 – 1,112	0,9805
VVESF (ml)	21,8 ± 8,0	17,8 ± 5,0 [22]	22,6 ± 6,6 [56]	0,858	0,774 – 0,950	0,0033
FEVE (%)	66,3 ± 5,8	70,7 ± 4,4 [22]	64,8 ± 5,5 [56]	1,284	1,128 – 1,462	0,0002
Sm (cm/s)	8,5 ± 1,8	8,1 ± 1,9 [22]	8,6 ± 1,8 [54]	0,945	0,717 – 1,242	0,6847
NT-proBNP (pg/ml)	79 (45-133)	113 (61–165) [22]	83 (53–114) [54]	1,003	0,996 – 1,009	0,3920
Em (cm/s)	8,5 ± 2,7	8,4 ± 2,5 [22]	8,5 ± 2,8 [54]	1,000	0,834 – 1,200	0,9992
AE (cm ²)	15,8 ± 3,4	15,6 ± 2,9 [22]	16,1 ± 3,1 [51]	0,945	0,800 – 1,116	0,5067
E/A	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3 [22]	0,99 ± 0,2 [52]	1,194	0,226 – 6,299	0,8349
HA (%)*	27/92 (29,3%)	7/17 (41,1%) [22]	20/75 (26,7%) [56]	1,892	0,672 – 5,329	0,2273

*Prevalência de hipertensão apresentada como número (proporção) de pacientes. NT-proBNP níveis apresentados como mediana e intervalo interquartil. Todos os outros dados são apresentados como média ± DP.

FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda (método biplanar de Simpson); IMC: índice de massa corporal; VVESF: volume ventricular esquerdo sistólico final; Sm: velocidade sistólica de pico no anel mitral na ecocardiografia com Doppler tecidual; Em: velocidade diastólica precoce em posição do anel mitral septal na ecocardiografia com Doppler tecidual; AE: área atrial esquerda; E/A: relação entre as velocidades de onda E e A no fluxo mitral no Doppler pulsátil; HA: hipertensão arterial, NT-proBNP: fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral; OR: razão de chance; No.: número de pacientes.

a comorbidade mais estudada nesses pacientes, é um fator de risco geralmente aceito, tendo sua importância confirmada em vários estudos.^{5,29} Os resultados, no entanto, não são uniformes, havendo estudos, como o nosso, que não demonstraram seu papel preditor.^{2,30,31} No estudo HERA,² o IMC mostrou-se um importante fator de risco, mas isso não foi demonstrado em outros dois estudos randomizados.^{5,29} No nosso estudo, o IMC não se mostrou importante.

A maioria dos estudos tendo por objetivo demonstrar a utilidade dos níveis de NT-proBNP na predição da cardiotoxicidade do trastuzumabe foi desapontadora.^{10,19,32} Entretanto, devido à sua ampla disponibilidade e baixo custo, o NT-proBNP ainda é bastante atraente e objeto de vários estudos. No nosso estudo, ele não se mostrou útil para identificar

pacientes com risco para disfunção cardíaca. Todas as pacientes tinham níveis basais normais, e, durante um ano de tratamento com trastuzumabe, a maioria delas manteve níveis normais de NT-proBNP (menos de 300 pg/ml). Nenhuma paciente apresentou elevação progressiva. No entanto, aguardamos os resultados do estudo clínico CATS (*Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab*) para obter dados mais robustos sobre o valor preditivo desse biomarcador sérico.³³

Com relação às medidas ecocardiográficas, o valor diagnóstico e preditivo da ecocardiografia com Doppler tecidual e seu papel na detecção de cardiotoxicidade em pacientes em tratamento com trastuzumabe ainda não foram exaustivamente estudados. No nosso estudo, não identificamos velocidade sistólica de pico no Doppler

Tabela 3 – Preditores de disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe em análise multivariada

Parâmetro	Estimativa	EP	OR	IC 95%	p
Intercepto	-15,0019	5,8521	0,000	0,000 – 0,029	0,0104
FEVE (%)	0,2207	0,0755	1,247	1,075 – 1,446	0,0035
VVESF (ml)	-0,0422	0,0589	0,959	0,854 – 1,076	0,4739

FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; VVESF: volume ventricular esquerdo sistólico final; EP: erro padrão; OR: razão de chance.

tecidual (onda Sm) como importante fator preditivo de cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe. As velocidades no Doppler tecidual representam uma alternativa à FEVE de fácil medida e reproduzível para a predição de disfunção cardíaca precoce em diferentes doenças cardíacas.³⁴ As medidas são altamente reproduzíveis e confiáveis, além de menos propensas a variabilidade intra- e inter-observador do que a avaliação ecocardiográfica bidimensional da FEVE.³⁵ Além disso, a redução precoce da velocidade de onda Sm no curso da terapia com trastuzumabe foi proposta como marcador de disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe que pode ser detectada antes do aumento hemodinâmico dos volumes cardíacos ou redução da FEVE.^{13,20} No nosso estudo, não conseguimos demonstrar o significado estatístico de qualquer parâmetro diastólico basal (principalmente área do AE, onda Em e relação E/A) como fator preditivo de cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe. Sabe-se que a disfunção diastólica precede a disfunção sistólica, mas pode estar presente isoladamente.³⁴ Estudos prévios tiveram resultados diversos e inconclusivos quanto ao possível papel da disfunção diastólica como preditor de cardiotoxicidade relacionada à antraciclina.^{13,36} Consequentemente, os índices diastólicos derivados do Doppler não são úteis para a detecção precoce de insuficiência cardíaca relacionada à antraciclina.¹⁸ Com trastuzumabe, Cochet et al.¹⁶ relataram que a disfunção diastólica (avaliada por tempo de enchimento ventricular esquerdo máximo em ventriculografia radioisotópica prediz cardiotoxicidade mediada por trastuzumabe de modo independente. Ao contrário, em um pequeno estudo com 42 pacientes em tratamento com trastuzumabe adjuvante, a redução precoce dos índices diastólicos obtidos com Doppler tecidual não conseguiram prever disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe.¹³ Disfunção diastólica, na verdade, representa um estágio precoce no processo de lesão cardíaca; permanece, entretanto, presente nos estágios tardios (sistólica). Com base nos parâmetros basais de função diastólica, o nosso estudo não conseguiu identificar pacientes com redução de pelo menos 10% na FEVE basal durante um ano de tratamento com trastuzumabe adjuvante. Isso pode ser explicado pelo fato de que todos os valores basais achavam-se na faixa 'alto-normal'. Devido à enorme capacidade da reserva cardíaca, que não foi exaurida após uma dose cumulativa relativamente baixa de antraciclina (as pacientes no nosso estudo receberam entre 300 e 400 mg/m² de epidoxorrubicina ou 240 mg/m² de doxorubicina), a resposta adaptativa foi capaz de compensar por completo as toxicidades e, consequentemente, sobrepuiu a capacidade preditiva dos outros índices sensíveis de disfunção diastólica.

Embora não tenhamos conseguido identificar valor preditivo para as medidas obtidas com o Doppler tecidual de disfunção sistólica ou diastólica, acredita-se que medidas seriadas dos parâmetros ecocardiográficos com Doppler tecidual (especialmente, onda Sm) possam representar uma ferramenta adicional utilizável e confiável para a detecção precoce de redução ameaçadora da FEVE em pacientes em terapia oncológica cardiotoxicidade.¹⁸

No nosso estudo, apenas função sistólica basal emergiu como o único preditor independente estatisticamente significativo de disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe. Entretanto, de forma inesperada e contrária aos resultados de alguns estudos usando diferentes definições para cardiotoxicidade,^{2,4,5} observamos que o risco foi 'proporcional' e não 'inversamente proporcional' à FEVE basal das pacientes, i.e., a chance de uma redução da FEVE \geq 10% foi significativamente maior naquelas com maior FEVE basal, sendo o achado, portanto, clinicamente não importante. A média da FEVE basal das pacientes do nosso estudo foi alta, sendo 70,7% para aquelas com uma redução de pelo menos 10%, e 64,8% para aquelas sem tal redução. Em ensaios clínicos randomizados de tratamento adjuvante utilizando diferentes definições para cardiotoxicidade, uma redução de 10% ou 15% da FEVE basal para menos de 50% ou 55% foi considerada um evento cardíaco em pacientes assintomáticos. Nos estudos HERA^{37,38} e dois norte-americanos,^{2,5} a FEVE basal foi um importante preditor inversamente proporcional de cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe. Em estudo norte-americano, pacientes com FEVE basal entre 50% e 54% apresentaram um risco 12 vezes maior do que aqueles com FEVE de pelo menos 65%.²⁹ No entanto, nem todos os estudos mostraram ser importante o valor da FEVE basal. Em um dos primeiros e maiores estudos realizados pelo *Cardiac Review and Evaluation Committee*, incluindo mais de 100 pacientes com comprovada disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe, a FEVE basal não foi identificada como importante preditor.³⁹ Exceto pela HA, nossas pacientes não eram portadoras de doença cardiovascular, apresentavam função cardíaca normal e foram expostas a baixas doses de antraciclina cardiotoxicidade, tendo, portanto, FEVE alta-normal preservada. Uma possível explicação para a inesperada significativamente maior chance de redução de FEVE em pacientes com FEVE basal mais alta seria o recrutamento de mecanismos compensatórios. Sabe-se que cardiomiócitos têm grande capacidade de preservar débito cardíaco suficiente. Em pacientes com uma FEVE basal realmente alta, é possível que a redução da FEVE de 10% do débito cardíaco não esteja comprometida e que a resposta adaptativa seja ativada com atraso. Ao contrário, em pacientes com menor FEVE basal, mas ainda dentro da variação normal, a resposta adaptativa é ativada mais precocemente, com consequente redução adicional.

Outra possível explicação é que 10 pontos percentuais representam valor relativamente maior em pacientes com FEVE basal mais baixa do que alta. No entanto, de acordo com os nossos resultados, uma redução da FEVE $\geq 10\%$ em pacientes com nível basal alto-normal, embora estatisticamente significativa, não é clinicamente relevante nem prediz disfunção cardíaca.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Empregamos avaliação ecocardiográfica transtorácica bidimensional padrão. Conforme as recomendações da ASE e da EAE,¹⁸ ecocardiografia é adequada para avaliação seriada de estrutura e função ventricular esquerda em adultos durante e após tratamento de câncer. Entretanto, a utilização de métodos ecocardiográficos avançados, como *strain* e *strain-rate* ou ecocardiografia tridimensional, fortaleceria a acurácia científica de nossos resultados. No entanto, ecocardiografia padrão acompanhada de ecocardiografia com Doppler tecidual usada no nosso estudo acha-se prontamente disponível no contexto clínico. Logo, nossos resultados oferecem maior aplicabilidade na atual prática clínica de vigilância cardio-oncológica de pacientes com câncer de mama em terapia adjuvante com trastuzumabe. Além disso, nosso estudo foi reforçado para detectar significativa redução na FEVE, mas não para um novo evento de insuficiência cardíaca, cuja incidência é quase cinco vezes menor do que a de disfunção cardíaca assintomática.¹ Não detectamos nenhum caso de novo evento de insuficiência cardíaca; logo, devemos enfatizar que isso possa dever-se simplesmente ao pequeno tamanho amostral.

Conclusões

A identificação de mulheres com risco de desenvolver disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe, quando

usado como adjuvante, continua a ser um desafio. Neste estudo prospectivo de coorte, descobrimos que idade, HA, IMC, FEVE basal, VVESF, ondas Sm e Em, AE, E/A e NT-proBNP não são preditores de disfunção cardíaca relacionada ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama positivo para HER-2 submetidas a terapia adjuvante com trastuzumabe após baixas doses de antraciclina. Nessas pacientes, identificamos na ecocardiografia uma FEVE basal alta-normal. Uma redução na FEVE $\geq 10\%$ em pacientes com FEVE basal alta-normal, ainda que estatisticamente significativa, não é clinicamente relevante e nem preditora de disfunção cardíaca.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Matos E, Jug B, Blagus R, Zakotnik B; Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Matos E, Jug B, Blagus R; Obtenção de financiamento: Matos E.

Potencial conflito de interesse

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. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD006243.
2. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, et al. 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 B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7811-9.
3. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.
4. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Long-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422-8.
5. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1231-8.
6. Matos E, Zakotnik B, Kuhar CG. Effectiveness of adjuvant trastuzumab in daily clinical practice. *Radiol Oncol*. 2014;48(4):403-7.
7. Wadhwa D, Fallah-Rad N, Grenier D, Krahn M, Fang T, Ahmadi R, et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(2):357-64.
8. Harbeck N, Ewer MS, De Laurentiis M, Suter TM, Ewer SM. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. *Ann Oncol*. 2011;22(6):1250-8.
9. Kutteh LA, Hobday T, Jaffe A, LaPlant B, Hillman D, Kaufman P, et al. A correlative study of cardiac biomarkers and left ventricular ejection fraction (LVEF) from N9831, a phase III randomized trial of chemotherapy and trastuzumab as adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. [Abstract]. *J Clin Oncol*. 2007;185(20 Suppl):579.
10. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809-16.
11. Goel S, Simes RJ, Beith JM. Exploratory analysis of cardiac biomarkers in women with normal cardiac function receiving trastuzumab for breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2011;7(3):276-80.
12. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cuttitta F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011;22(5):468-72.

13. 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.
14. Piotrowski G, Gawor R, Bourge RC, Stasiak A, Potemski P, Gawor Z, et al. Heart remodeling induced by adjuvant trastuzumab-containing chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2: a prospective study. *Pharmacol Res.* 2013;78:41-8.
15. Dores H, Abecasis J, Correia MJ, Gandara F, Fonseca C, Azevedo J, et al. Detection of early sub-clinical trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4):328-32.
16. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictor factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):845-54.
17. Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(6):1500-6.
18. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):596-603.
20. Lange SA, Ebner B, Wess A, Kogel M, Gajda M, Hitschold T, et al. Echocardiography signs of early cardiac impairment in patients with breast cancer and trastuzumab therapy. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(6):415-26.
21. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):77-84.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for treatment of cancer [Accessed in 2015 Apr 09]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
23. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847. Erratum in: *Eur Heart J.* 2013;34(2):158.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
25. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* 1974;19(6):716-23.
26. Hosmer DW, Lemeshow S. (editors). *Applied logistic regression.* New York: Wiley; 2000.
27. Team RD. (editor). *R: A language and environment for statistical computing.* Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing; 2009.
28. Naumann D, Rusius V, Margiotta C, Nevill A, Carmichael A, Rea D, et al. Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of women with HER2+ breast cancer. *Anticancer Res.* 2013;33(4):1717-20.
29. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, et al. Seven-year segment assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-9.
30. Xue J, Jiang Z, Qi F, Lv S, Zhang S, Wang T, et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. *J Breast Cancer.* 2014;17(4):363-9.
31. Fried G, Regev T, Moskovitz M. Trastuzumab-related cardiac events in the treatment of early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):1-7.
32. Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, Joerg L, Kotasek D, Cheong K, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5465-7.
33. Cardiotoxicity of Adjuvant Trastuzumab (CATS). *Clinical Trials.* [Accessed in 2015 Apr 10]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00858039>
34. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himberlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):141-6.
35. Park YS, Park JH, Ahn KT, Jang WI, Park HS, Kim JH, et al. Usefulness of mitral annular systolic velocity in the detection of left ventricular systolic dysfunction: comparison with three dimensional echocardiographic data. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2010;18(1):1-5.
36. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3429-36.
37. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, et al; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(3):236-44.
38. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2159-65.
39. 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.