

QUAIS FATORES DE RISCO PODEM AUMENTAR A INCIDÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DURANTE O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO COM TRASTUZUMABE?

WHAT RISK FACTORS CAN INCREASE HEART FAILURE DURING TRASTUZUMAB HER-2 POSITIVE BREAST CANCER TREATMENT?

Andressa Dalle Corte GALVAN¹, Heloísa PORATH¹, João Carlos SIMÕES¹

REV. MÉD. PARANÁ [1611]

Galvan ADC, Porath H, Simões JC. Quais fatores de risco podem aumentar a incidência de insuficiência cardíaca durante o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo com trastuzumabe? Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):21-24.

RESUMO - Racional: Para o tratamento do câncer de mama, um dos medicamentos utilizados é o trastuzumabe, anticorpo monoclonal que bloqueia o oncogene HER-2, e que pode levar a insuficiência cardíaca tipo II. **Objetivo:** Estudar o perfil dos pacientes acometidos pela cardiotoxicidade durante o tratamento com trastuzumabe, identificando seus fatores de risco. **Métodos:** Estudo transversal observacional retrospectivo com análise de prontuários de pacientes que realizaram tratamento com trastuzumabe. **Resultados:** Das pacientes analisadas, 40,0% desenvolveram insuficiência cardíaca, com média de idade de 57,3 anos. Destas, os fatores de risco foram: tabagismo, uso do trastuzumabe neoadjuvante, tumores maiores que 5 cm e com linfonodos positivos. A redução da fração de ejeção ventricular esquerda foi mais importante nos primeiros seis meses de tratamento e com recuperação apenas parcial ao final de um ano do uso do anticorpo monoclonal. **Conclusão:** A cardiotoxicidade durante o tratamento com trastuzumabe teve como fatores de risco o tabagismo, tumor maior que 5 cm, metástase linfonodal e tratamento neoadjuvante.

DESCRITORES: Trastuzumab. Anticorpos monoclonais. Cardiotoxicidade. Insuficiência Cardíaca. Neoplasia de mama.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos tem-se notado grande aumento na sobrevida dos pacientes oncológicos, em especial as com câncer de mama, graças às novas opções de tratamento alvo-específicas. Porém, a toxicidade decorrente dos quimioterápicos pode causar empecilhos na qualidade de vida e no tratamento contra o câncer. Um dos maiores problemas relacionados aos medicamentos é a cardiotoxicidade, que leva à insuficiência cardíaca, reversível ou não¹.

Diversos antineoplásicos, entre eles os anticorpos monoclonais como o trastuzumabe (TTZ), foram classificados como um dos maiores causadores de cardiotoxicidade em pacientes oncológicos ocasionando insuficiência cardíaca (IC) reversível (tipo II). Até 27% daqueles em uso do anticorpo podem desenvolvê-la principalmente quando associado aos antracíclicos¹.

Há ainda poucos estudos no Brasil na área de cardio-oncologia por ser área muito recente. Frente a isso, visando a otimização do tratamento oncológico e aumento da qualidade de vida e sobrevida, fazem-se necessários estudos epidemiológicos buscando traçar perfil dos que são mais atingidos pela cardiotoxicidade no uso do trastuzumabe.

Assim, esta pesquisa teve por objetivo estudar o perfil das mulheres atingidas pela cardiotoxicidade quando em uso do trastuzumabe, identificando seus fatores de risco.

MÉTODO

Foi realizado estudo transversal observacional retrospectivo através de análise de prontuários de pacientes que realizaram tratamento com trastuzumabe para câncer de mama HER-2 positivo no Centro de Oncologia do Hospital Evangélico

Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, de janeiro de 2012 até dezembro de 2018. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná sob nº. 98374974872347.

Foram incluídas as pacientes que utilizaram o trastuzumabe e que tiveram como diagnóstico câncer de mama confirmado através de imunohistoquímica e que realizaram exames complementares para monitoramento da função cardíaca antes e ao longo do tratamento.

Foram excluídas as que já apresentavam grau IV de IC na classificação NYHA pré-tratamento oncológico, os prontuários que não continham informações suficientes e aquelas que deixaram de acompanhar o serviço por qualquer motivo.

Foram analisados 66 prontuários dos quais 26 tiveram que ser desconsiderados devido aos critérios de exclusão. Todas as demais 40 pacientes tiveram confirmado o subtipo histológico de carcinoma ductal invasor mamário. Elas foram alocadas em dois grupos: grupo A as que desenvolveram IC durante um ano de tratamento com o TTZ e grupo B as que não desenvolveram.

Os dados coletados incluíram: idade, IMC, indicação da terapia com o anticorpo monoclonal (adjuvância, neoadjuvância ou paliativo), morbidades prévias ao tratamento, uso de outros medicamentos, estadiamento TNM do câncer de mama (7ª edição), uso de radioterapia na região torácica, ecocardiografia (fração de ejeção ventricular esquerda - FEVE) antes e durante o tratamento, histórico de quimioterápicos usados em algum momento do tratamento, grau histológico e perfil molecular do câncer.

A incidência de cardiotoxicidade foi avaliada de acordo com critérios estabelecidos pela I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Trabalho realizado no ¹Hospital Universitário Evangélico Mackenzie do Paraná, Curitiba PR, Brasil

ORCID

Andressa Dalle Corte Galvan - <https://orcid.org/0000-0002-8510-6968>

Helóisa Porath - <https://orcid.org/0000-0002-2636-1459>

João Carlos Simões - <https://orcid.org/0000-0002-5126-9996>

Endereço para correspondência: Heloisa Porath

Endereço eletrônico: heloisa_porath@hotmail.com

Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente a fim de reconhecer o perfil epidemiológico dos pacientes que utilizam trastuzumabe como terapia antineoplásica. As variáveis coletadas foram expressas como média ± desvio-padrão e expressas em porcentagens e comparadas utilizando o teste Qui-quadrado. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

O grupo A constou de 16 pacientes (40%) e o grupo B de 24 (60%). A média de idade geral foi de 54,6±6,4 anos. Separando as pacientes em grupos com mais de 65 ou menos de 65 anos para avaliar a influência da idade no desenvolvimento da IC, não foi obtida significância (p=0,1360).

Das comorbidades analisadas, o tabagismo esteve presente em seis pacientes, das quais cinco (83,3%) tiveram IC (p=0,0188). Hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemia, hipotireoidismo e as cardiopatias prévias ao tratamento não foram consideradas variáveis significativas (Tabela 1).

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DE COMORBIDADES DA AMOSTRA (N=66)

Distribuição de comorbidades entre o total de pacientes						
Comorbidades	Sem IC		Com IC		Total	p valor
	Quantidade (%)	Quantidade (%)	Quantidade (%)	Quantidade (%)		
Tabagismo	Não	23 95,8%	11 68,7%	34 85,0%	0,0188	
	Sim	1 4,2%	5 31,3%	6 15,0%		
Hipertensão arterial	Não	15 62,5%	7 43,7%	22 55,0%	0,2429	
	Sim	9 37,5%	9 56,3%	18 45,0%		
Diabetes mellitus	Não	21 87,5%	14 87,5%	35 87,5%	1,0000	
	Sim	3 12,5%	2 12,5%	5 12,5%		
Dislipidemia	Não	22 91,7%	14 87,5%	36 90,0%	0,6670	
	Sim	2 8,3%	2 12,5%	4 10,0%		
Hipotireoidismo	Não	21 87,5%	12 75,0%	33 82,5%	0,3081	
	Sim	3 12,5%	4 25,0%	7 17,5%		
Cardiopatias	Não	23 95,8%	14 87,5%	37 92,5%	0,3269	
	Sim	1 4,2%	2 12,5%	3 7,5%		

A média geral do IMC foi de 28,4±6,8. A influência do IMC para o desenvolvimento da IC não foi significativa estatisticamente. Contudo, foi constatado que 69% das pacientes que desenvolveram IC tinham IMC >25, ou seja, estavam acima do peso.

O uso de medicamentos cardioprotetores não teve relevância na diminuição do impacto cardíaco causado pelo TTZ. Do total de pacientes, sete faziam uso de alguma medicação cardioprotetora antes do tratamento, sendo que cinco (31,2%) tiveram IC e duas não (8,3%, p=0,0617).

Em relação à indicação do tratamento antineoplásico (adjuvante, neoadjuvante, paliativo) foi observado que das seis mulheres que fizeram TTZ como tratamento neoadjuvante, 83,3% tiveram IC e apenas 16,7% não (p=0,0220); no tratamento adjuvante não foi significativo. Apenas uma paciente realizou o tratamento paliativo, porém não desenvolveu IC e foi excluída nesta análise pelo baixo valor estatístico.

Para avaliar as características do tumor na mama como influente no desenvolvimento de IC, as pacientes foram analisadas de acordo com a classificação TNM (7ª edição) e reagrupadas (Tabela 2). Em relação ao tamanho do tumor foram feitos grupos de pacientes com tumores menores que 5 cm (Tis, T1 e T2) e maiores que 5 cm (T3). Nas categorias T4 estavam os tumores com qualquer tamanho, mas que invadiram a parede torácica ou a pele, ou inflamatório. Como o objetivo era estudar o tamanho, as quatro pacientes que tinham essa classificação foram excluídas. Das 36 pacientes restantes,

26 tinham tumor menor que 5 cm e, dessas, oito (30,8%) desenvolveram IC e 18 (69,2%) não. Das 10 pacientes com tumor maior que 5 cm, sete (70%) desenvolveram IC e três (30%) não (p=0,0325).

Em relação à metástase nos linfonodos regionais (Tabela 2), as pacientes foram agrupadas em doença localizada, ou seja, sem linfonodos comprometidos (N0) e acometimento linfonodal (N1, N2 e N3). Uma tinha tumor classificado como NX e foi excluída dessa análise. Das 39 pacientes restantes, 14 tinham doença localizada, sendo que duas (14,3%) desenvolveram IC e 12 (85,7%) não. Das que tiveram acometimento linfonodal, 13 (52,0%) desenvolveram IC e 12 (48,0%) não, apresentando resultado significativo (p=0,0202).

Em relação às metástases (Tabela 2), 20 não tinham implantações metastáticas à distância antes de iniciar o tratamento. Destas, 14 (70,0%) não desenvolveram IC, contra seis (30,0%) que sim. Das três que tiveram metástase confirmada, uma (33,3%) não teve IC e duas (66,7%) sim (p=0,2137). Havia 17 pacientes com tumor classificado como MX que foram excluídas dessa análise.

TABELA 2 - CLASSIFICAÇÃO TNM (N=66)

	Grau de acometimento do câncer						p valor
	Sem IC		Com IC		Total	Quantidade (%)	
	Quantidade (%)	Quantidade (%)	Quantidade (%)	Quantidade (%)			
T Tumor menor que 5 cm	18 69,2%	8 30,8%	26 72,2%	0,0325			
Tumor maior que 5 cm	3 30,0%	7 70,0%	10 27,8%				
N Doença localizada	12 85,7%	2 14,3%	14 35,8%	0,0202			
Acometimento linfonodal	12 48,0%	13 52,0%	25 64,1%				
M Ausência de metástase	14 70,0%	6 30,0%	20 86,9%	0,2137			
Presença de metástase	1 33,3%	2 66,7%	3 13,1%				

Outro dado analisado foi a realização de radioterapia em hemitórax esquerdo que não foi significativo (p=0,3435). Em relação ao uso de quimioterapia prévia (esquema AC-T - doxorubicina e ciclofosfamida seguido de paclitaxel semanal) e/ou concomitante ao tratamento com o anticorpo monoclonal, 95% do total de pacientes utilizaram. Destas, 15 (39,5%) desenvolveram IC e 23 (60,5%) não (p= 0,7671).

A variável variação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ao longo do tratamento (Figura) foi monitorada através de ecocardiogramas semestrais. Das pacientes que desenvolveram IC, durante um ano de tratamento, a média total chegou a cair 16,9 pontos percentuais, mas recuperando parcialmente a função cardíaca com o término do TTZ. De um modo geral, foi constatado queda da FEVE de todas as pacientes na exposição ao anticorpo monoclonal.

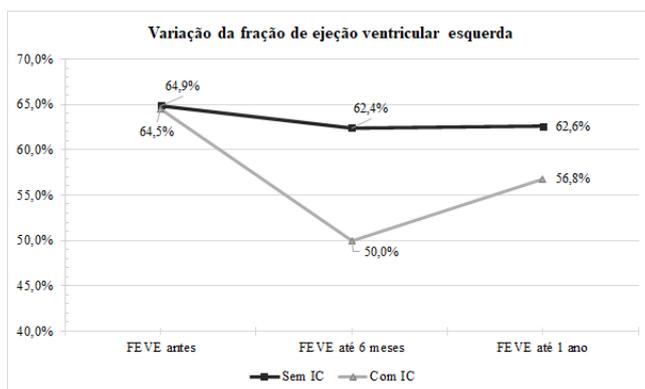


FIGURA - VARIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA

A incidência de IC no estudo foi 40%, sendo que 87,5% do total tiveram redução na FEVE maior ou igual a 10% em seis meses de tratamento e duas, redução dela somente após um ano de tratamento. A redução média geral da FEVE foi de 16,9 pontos percentuais, sendo que duas pacientes reduziram mais de 30 pontos percentuais da FEVE ao longo do tratamento. Do total de pacientes que tiveram IC, 10 (62,5%) o TTZ tinha sido interrompido ao menos em um ciclo. Das que desenvolveram IC 33,3% utilizavam medicamentos cardioprotetores.

DISCUSSÃO

Mediante a análise dos resultados, foi constatado, dentre as comorbidades, que o tabagismo é fator agressor ao sistema cardiovascular ainda mais quando associado ao uso do TTZ. Portanto, é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de IC, assim como foi constatado também pelo estudo de Wadhawa *et al.* (2009)².

As demais comorbidades como hipertensão arterial, diabetes melito, coronariopatias e dislipidemia também entram na lista de fatores de risco para a cardiotoxicidade^{1,3}. Ao analisar essas variáveis, não houve influência significativa nas pacientes incluídas. Uma possível explicação para essa diferença é que a população deste estudo é consideravelmente mais jovem com comorbidade menor ou menos grave⁴. Portanto, ainda não está clara a associação entre comorbidades cardiovasculares e idade para o desenvolvimento de cardiotoxicidade.

A obesidade por si só já é um fator de risco cardiovascular⁵. No estudo feito por Kaboré *et al.* (2019)⁶, ela foi associada ao risco três vezes maior de desenvolver IC, independentemente de outros preditores de cardiotoxicidade. Apesar de 68,7% das pacientes que desenvolverem IC neste estudo estarem acima do peso (IMC maior ou igual a 25), esta variável não foi significativa. Ainda assim, recomenda-se maior cuidado na alimentação e combate ao sedentarismo⁷.

Em relação ao tamanho tumoral (TNM), foi encontrado que pacientes que apresentavam massa tumoral maior que 5 cm desenvolveram mais IC. Além disso, a disseminação linfonodal também obteve resultados significativos, ou seja, as mulheres em que a doença não estava mais localizada somente no tecido mamário tiveram maior índice de cardiopatia. Metástase à distância não teve influência no desenvolvimento de IC. Não foram encontrados outros estudos na literatura que analisaram essas variáveis.

Neste estudo também foi posto em prova as variáveis IC vs. indicação de terapia. Assim, as pacientes que utilizaram o tratamento neoadjuvante desenvolveram mais IC do que as com indicação de terapia pós-operatória. Quando há comprometimento linfonodal o esquema terapêutico geralmente inclui ação neoadjuvante, e, como a disseminação linfonodal foi considerada fator de risco neste estudo, a indicação de terapia neoadjuvante concordou com esse dado, e por isso acredita-se que tenha obtido essa relevância estatística. Não foram encontrados dados semelhantes na literatura.

A principal análise que leva ao diagnóstico da IC é a da FEVE. Comparando os grupos “IC” (grupo A) e “não IC”

(grupo B, Figura 1), é possível inferir que houve queda geral da FEVE ao longo do ano de tratamento, apontando a toxicidade que o anticorpo monoclonal tem no sistema cardiovascular. Das pacientes acometidas pela cardiopatia, nenhuma teve a sua função sistólica completamente restaurada no final de um ano de tratamento.

Atualmente a IC causada pelo TTZ é classificada como tipo II, ou seja, desenvolve cardiopatia reversível⁸. No geral, acredita-se que ela é apenas parcialmente reversível, com algumas sequelas ainda presentes. Os dados expostos por Rocha, Schneider e Moreira (2013)⁹ corroboram em que há redução da FEVE em todas as pacientes, porém aponta que somente 2,8% das que utilizaram o TTZ como tratamento primário desenvolveram IC, e 27% quando realizaram tratamentos prévios com antracíclicos, como a doxorubicina⁹. Em contrapartida, no hospital universitário onde esta pesquisa foi realizada, 40% desenvolveram a IC após o uso do anticorpo monoclonal.

Ainda há divergências em relação ao uso de cardioprotetores. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia *et al.* (2011)² e Virani *et al.* (2016)¹⁰, é recomendada a utilização de inibidores da enzima conversora de angiotensina e beta-bloqueadores em pacientes com declínio assintomático da função ventricular. Esses fármacos associados aos diuréticos podem ser usados no controle da IC sintomática^{3,10}. Em contrapartida, alguns estudos, como o Prada e Manticore-101^{11,12} que realizaram testes comparativos entre essas medicações, não encontraram eficácia no seu uso. Porém, esses ensaios clínicos foram limitados por pequeno tamanho da amostra, diferentes esquemas quimioterápicos e diferentes momentos da administração profilática^{11,12}. Também não foi observada eficácia do uso de cardioprotetores (enzima conversora de angiotensina e beta-bloqueadores) no presente estudo.

De um modo geral, é acordado que a literatura traz dados muito relevantes e atuais sobre a problemática, porém a maioria dos estudos foi realizada em outros países. Acredita-se que a realidade no Brasil e os empecilhos que a falta de recursos financeiros dos hospitais públicos do país, podem dificultar a atenção completa a essas pacientes, de modo a não conseguirem seguir os padrões internacionais de monitoramento e prevenção.

Sobre o manejo ideal, levanta-se a orientação de que seja realizado o ecocardiograma a cada três meses, além de sempre preconizar os bons hábitos de vida com exercícios físicos dentro do possível, alimentação adequada e cessação do tabagismo. Além disso, abordagem multidisciplinar, que consiste em aumentar o conhecimento de quando a cardiotoxicidade ocorre na prática diária, pode ajudar a moldar o melhor método de acompanhamento para o monitoramento cardíaco.

CONCLUSÃO

A cardiotoxicidade durante o tratamento com trastuzumabe teve como fatores de risco o tabagismo, tumores maiores que 5 cm, metástases linfonodais e tratamento neoadjuvante.

Galvan ADC, Porath H, Simões JC. What risk factors can increase heart failure during trastuzumab her-2 positive breast cancer treatment? Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(2):21-24.

ABSTRACT - Introduction: To treat breast cancer, one of the medications used is trastuzumab, a monoclonal antibody that blocks the HER-2 oncogene and can lead to type II heart failure. **Objective:** To study the profile of patients affected by cardiotoxicity during treatment with trastuzumab, identifying their risk factors. **Methods:** Transversal observational retrospective study, with analysis of the patient's medical record that finished the treatment using trastuzumab. **Results:** Of the analyzed patients, 40% developed heart failure, with a medium age of 57,3 years old, and the most important risk factors related to it were: smoking, neoadjuvant treatment with trastuzumab, tumors bigger than 5 cm and positive lymph nodes. The decrease of the left ventricular ejection fraction was more intense in the first six months of treatment, with only partial recovery after one year using the monoclonal antibody. **Conclusion:** Risk factors for cardiotoxicity during treatment with trastuzumab were smoking, tumor larger than 5 cm, lymph node metastasis and neoadjuvant treatment.

HEADINGS: Trastuzumab. Monoclonal Antibody. Cardiotoxicity. Heart Failure. Breast Neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. EWER, M. S.; LIPPMAN, S. M. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n. 13, p. 2900–2902, 2005.
2. WADHAWA, D.; FALLAH-RAD, N.; GRENIER, D. et al. Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res Treat.* v.117, p. 357–64, 2009.
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, R. et al. IDiretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2011.
4. SLAMON, D. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*, v. 365, n. 14, p. 1273–1283, 2011.
5. KENCHALAH, S.; CHESEBRO, J. H. The Epidemiologic Association Between Obesity and Heart Failure. *The American College of Cardiology Extended Learning ; ACCEL*, v. 49, n. 8, p. 4–6, ago. 2017.
6. KABORÉ, E. G. et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Medicine*, v. 16, n. 12, 2019.
7. TOCCHETTI, C. G. et al. Detection, monitoring, and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: An actual challenge. *European Journal of Heart Failure*, v. 14, n. 2, p. 130–137, 2012.
8. HAMIRANI, Y.; FANOUS, I.; KRAMER, C. M.; et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity: a retrospective study. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, v. 33, n. 7, p. 82, 2016.
9. ROCHA, R. M.; SCHNEIDER, R. S.; MOREIRA, I. Cardio-oncologia – Onde estamos? *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 12, n. 3, 2013.
10. VIRANI, S. A.; DENT, S.; BREZDEN-MASLEY, C.; et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Canadian Journal of Cardiology*, v. 32, n. 7, p. 831–841, 2016.
11. GULATI, G. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): A 2×2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *European Heart Journal*, v. 37, n. 21, p. 1671–1680, fev. 2016.
12. OHTANI, K. et al. Cardioprotective effect of renin-angiotensin inhibitors and β-blockers in trastuzumab-related cardiotoxicity. *Clinical Research in Cardiology*, v. 108, n. 10, p. 1128–1139, 2019.