



Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

Fernando Pivatto Júnior

Preditores de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico em pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ tratadas com trastuzumabe: análise de microRNAs circulantes séricos e de marcadores inflamatórios derivados do hemograma.

Porto Alegre

2024

Fernando Pivatto Júnior

Preditores de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico em pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ tratadas com trastuzumabe: análise de microRNAs circulantes séricos e de marcadores inflamatórios derivados do hemograma.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

Orientadora: Prof^a Dra Andreia Biolo

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Pivatto Júnior, Fernando

Preditores de disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico em pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ tratadas com trastuzumabe: análise de microRNAs circulantes séricos e de marcadores inflamatórios derivados do hemograma. / Fernando Pivatto Júnior. -- 2024.

51 f.

Orientador: Andreia Biolo.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Câncer de Mama. 2. Receptor ErbB-2. 3. Cardiotoxicidade. 4. MicroRNAs. 5. Inflamação. I. Biolo, Andreia, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por todo o suporte recebido e compreensão do tempo em que estive dedicado a este trabalho;

À minha orientadora, prof^a Andreia Biolo, por me motivar à Pós-Graduação, assim como por todo o apoio nesse período;

Aos colegas que participaram ativamente para a construção desta tese;

Ao prof. Renato Kalil, por em 2007 ter me incentivado a iniciar a pesquisa acadêmica e muito ter contribuído pelo meu interesse na área;

À prof^a Vânia Hirataka, por sempre, com paciência, me orientar nas análises estatísticas e muito ter me ensinado nesse período; e

Aos pacientes que participaram deste estudo, pois sem eles nada seria possível...

SIGLÁRIO

AC: antraciclina e ciclofosfamida
AC-T: antraciclina, ciclofosfamida e taxano
AC-TH: antraciclina, ciclofosfamida, taxano e Herceptin®
AC-THdd: antraciclina, ciclofosfamida, taxano e Herceptin® dose densa
ANG II: angiotensina II
ASCO: *American Society of Clinical Oncology*
ASC-ROC: área sob a curva ROC
BNP: peptídeo natriurético cerebral
CID: Classificação Internacional de Doenças
CRM: cirurgia de revascularização miocárdica
CRS: *Cardiac Risk Score*
CTRCD: disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico
DAC: doença arterial coronariana
DOX: doxorubicina
DRC: doença renal crônica
EROs: espécies reativas do oxigênio
ERK: quinase regulada por sinal extracelular
ESC: *European Society of Cardiology*
FA: fibrilação atrial
FAK: quinase de adesão focal
FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo
GLS: *global longitudinal strain*
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HC-FMUSP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HER-2: receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HFA: *Heart Failure Association*
HR: *hazard ratio*
IC: insuficiência cardíaca
ICOS: *International Cardio-Oncology Society*
IC95%: intervalo de confiança de 95%
IIQ: intervalo interquartil
IMC: índice de massa corporal
QT: quimioterapia
MiRNA: microRNA
MLR: *monocyte-to-lymphocyte ratio*
MPO: mieloperoxidase
NLR: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*
NRG: neuregulina
NSABP: *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*
NT-próBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético cerebral
NYHA: *New York Heart Association*
OR: *odds ratio*
PI3K: fosfoinositídeo 3-quinase
PCR: proteína C reativa
PCR_{us}: proteína C reativa ultrasensível
PLR: *platelet-to-lymphocyte ratio*
RNAm: RNA mensageiro
PIGF: fator de crescimento placentário
p.p.: pontos percentuais
PTZ: pertuzumabe
RT: radioterapia
SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Results*
SII: *systemic immune-inflammation index*
SUS: Sistema Único de Saúde
TFG: taxa de filtração glomerular
Tn: troponina
TTZ: trastuzumabe
VPP: valor preditivo positivo
VPN: valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1. RESUMO	7
2. ABSTRACT	8
3. BASE TEÓRICA	9
3.1. Cardio-Oncologia e a importância da cardiotoxicidade na prática oncológica	9
3.2. Cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe	10
3.2.1. Mecanismos da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe	11
3.2.2. Importância do tratamento completo e impacto da cardiotoxicidade	13
3.3. Escores de risco para predição de cardiotoxicidade	14
3.3.1. NSABP-31 <i>Cardiac Risk Score</i>	14
3.3.2. Ezaz et al	16
3.3.3. HFA-ICOS Trastuzumabe	18
3.3.4. Aplicabilidade dos escores na prática clínica	20
3.4. Biomarcadores de cardiotoxicidade clássicos	21
3.4.1. Troponina	21
3.4.2. Peptídeo natriurético cerebral	22
3.5. MiRNAs	23
3.5.1. MiRNAs como mediadores de resposta ao estresse do cardiomiócito	23
3.5.2. Insuficiência cardíaca, apoptose e miRNAs	24
3.5.3. MiRNAs circulantes como biomarcadores	25
3.5.4. MiRNAs e predição de cardiotoxicidade	26
3.5.5. MiRNAs como alvos terapêuticos	27
3.6. Inflamação e câncer	28
3.6.1. Marcadores inflamatórios e predição de cardiotoxicidade	29
4. JUSTIFICATIVA	30
5. OBJETIVOS	31
5.1. Objetivo geral	31
5.2. Objetivos específicos	31
6. REFERÊNCIAS	32
7. ARTIGO 1	40
<i>Baseline expression of miRNAs in HER-2+ early breast cancer patients as a predictor of cancer therapy-related cardiac dysfunction</i>	
8. ARTIGO 2	64
<i>Monocyte-to-lymphocyte ratio as predictor of cancer therapy-related cardiotoxicity in patients with breast cancer: a pilot cohort study.</i>	
9. CONCLUSÕES	66
10. OUTRAS COLABORAÇÕES	67
Bond MMK et al. <i>Right ventricular dysfunction in the cancer patient</i>	
Mazzutti G et al. <i>Right ventricular function during trastuzumab therapy for breast cancer</i>	

1. RESUMO

Fundamento. Os biomarcadores clássicos troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP), bem como os escores de risco atualmente disponíveis, estão longe de serem considerados ideais para prever a disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico (CTRCD). MicroRNAs (miRNAs) são biomarcadores promissores para melhor identificação de pacientes de alto risco, havendo pouca evidência em pacientes com câncer de mama HER-2+. Marcadores inflamatórios elevados pré-tratamento foram associados com a CTRCD em pacientes com câncer de mama. Relação monócito/linfócito (MLR), neutrófilo/linfócito (NLR), plaqueta/linfócito (PLR) e índice de inflamação imunológica sistêmica (SII, i.e., $NLR \times$ plaquetas) são marcadores de inflamação facilmente acessíveis.

Objetivos. Avaliar a capacidade preditiva de seis miRNAs circulantes séricos e de biomarcadores inflamatórios derivados de hemograma pré-tratamento para o desenvolvimento de CTRCD em pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ em tratamento com trastuzumabe (TTZ).

Métodos. Estudo de coorte prospectivo incluindo pacientes consecutivas ≥ 18 anos com câncer de mama inicial HER-2+ do ambulatório de oncologia mamária entre março/2019 e março/2022. As amostras de sangue para análise dos miRNAs e do hemograma foram coletadas antes do início do TTZ. Nas pacientes que receberam antraciclina antes de iniciar TTZ, a análise do hemograma foi realizada antes de iniciar o protocolo de tratamento (AC-THdd). CTRCD foi definida como uma redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) > 10 pontos percentuais para $< 53\%$. A quantificação do miRNA foi determinada por RT-PCR para let-7f-5p, miR-1-3p, 20a-5p, 126-3p, 130-3p e 210a-3p. A análise de sobrevida foi realizada por meio de curvas de Kaplan-Meier, comparadas pelo teste log-rank. A capacidade de discriminação foi avaliada através da ASC-ROC.

Resultados. Quarenta e sete pacientes (idade média: $53,1 \pm 13,2$ anos) foram estudadas e acompanhadas por uma mediana de 14,2 meses para análise dos miRNAs. CTRCD foi observada em 6 (12,8%) pacientes. Pacientes com expressão elevada dos miR-20a-5p, 126-3p, 130-3p e 210-3p tiveram menor sobrevida livre de CTRCD (todos $P < 0,05$). Expressões elevadas dos miR-126-3p e do 130-3p tiveram sensibilidade de 100% e especificidade de 53,7 e 48,8%, respectivamente, para prever o desenvolvimento de CTRCD. Quarenta e nove pacientes (idade média: $53,3 \pm 13,3$ anos) foram estudados e acompanhados por uma mediana de 13,2 meses para análise dos biomarcadores inflamatórios derivados de hemograma. CTRCD foi observada em 6 (12,2%) pacientes. Pacientes com biomarcadores inflamatórios elevados tiveram menor sobrevida livre de CTRCD ($P < 0,05$ para todos). A MLR mostrou ASC-ROC estatisticamente significativa (0,802; $P = 0,017$). CTRCD foi observada em 27,8% dos pacientes com MLR elevada versus 3,2% com MLR baixa ($P = 0,020$); o valor preditivo negativo (VPN) foi de 96,8% (IC95%: 83,3-99,4%).

Conclusões. Neste estudo de pacientes com câncer de mama HER-2+ inicial, a expressão elevada dos miRNAs antes de iniciar o TTZ foi capaz de prever menor sobrevida livre de CTRCD. Como foram observados níveis elevados de miR-126-3p e 130-3p em todos os pacientes com CTRCD, esses miRNAs parecem ter potencial para identificar pacientes de alto risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade. Da mesma forma, os biomarcadores inflamatórios derivados do hemograma pré-tratamento elevados estiveram associados a um risco aumentado de cardiotoxicidade. Dentre esses biomarcadores, o MLR apresentou bom desempenho discriminatório e alto VPN.

2. ABSTRACT

Background. The classic biomarkers troponin and brain natriuretic peptide (BNP), as well as the currently available risk scores, are far from ideal for predicting cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD). MicroRNAs (miRNAs) are promising biomarkers for better identification of high-risk patients, with few studies in patients with HER-2 positive breast cancer. Elevated pre-treatment inflammatory markers has been associated with CTRCD in patients with breast cancer. Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune-inflammation index (SII, i.e., $NLR \times platelets$) have emerged in clinical context as markers of inflammation.

Objectives. To evaluate the predictive capacity of six serum circulating miRNAs and of pre-treatment complete blood count (CBC)-derived inflammatory biomarkers for the development of CTRCD in patients with HER-2+ early breast cancer treated with trastuzumab (TTZ).

Methods. This prospective cohort study included consecutive patients ≥ 18 years with HER-2+ early breast cancer from breast oncology outpatient clinic between March 2019 and March 2022. Blood samples for miRNAs and blood count analysis were collected before the start of TTZ. In patients who received anthracycline before starting TTZ, only CBC analysis was performed before starting the treatment protocol (ddAC-TH). CTRCD was defined as a reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF) > 10 percentage points to $< 53\%$. The miRNA quantification was determined by RT-PCR for let-7f-5p, miR-1-3p, 20a-5p, 126-3p, 130-3p, and 210a-3p. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier curves, compared by the log-rank test. Discrimination ability was evaluated through AUC-ROC.

Results. Forty-seven patients (mean age: 53.1 ± 13.2 y) were studied and followed for a median of 14.2 months for miRNAs analysis. CTRCD was detected in 6 (12.8%) patients. Patients with high miR-20a-5p, 126-3p, 130-3p, and 210-3p expression levels before TTZ had lower CTRCD-free survival (all $P < 0.05$). High levels of miR-126-3p and 130-3p had a sensitivity of 100% and specificity of 53.7 and 48.8%, respectively, to predict the development of CTRCD. Forty-nine patients (mean age: 53.3 ± 13.3 y) were studied and followed-up for a median of 13.2 months for CBC-derived inflammatory biomarkers analysis. CTRCD was observed in 6 (12.2%) patients. Patients with high inflammatory biomarkers had lower CTRCD-free survival ($P < 0.050$ for all). MLR showed statistically significant AUC (0.802; $P = 0.017$). CTRCD was observed in 27.8% of patients with high MLR versus 3.2% with low MLR ($P = 0.020$); negative predictive value (NPV) was 96.8% (95%CI: 83.3-99.4%).

Conclusions. In this study of patients with early HER-2+ breast cancer, elevated miRNA expression before starting TTZ predicted lower CTRCD-free survival. Since high levels of miR-126-3p and 130-3p were observed in all patients with CTRCD, they appear to have the potential for identifying high-risk patients for the development of cardiotoxicity. In the same way, elevated pretreatment CBC-derived inflammatory biomarkers were associated with increased risk of cardiotoxicity. Among these biomarkers, MLR had good discriminatory performance and high NPV.

3. BASE TEÓRICA

3.1. Cardio-Oncologia e a importância da cardiotoxicidade na prática oncológica

Cardio-Oncologista é o profissional de saúde focado na prevenção, detecção precoce, manejo e recuperação da injúria cardíaca que pode resultar do próprio câncer ou das terapias contra o câncer.(1) Dentre os efeitos adversos dos quimioterápicos no sistema cardiovascular, destaca-se (**Figura 1**), pela maior frequência e gravidade, a agressão miocárdica com consequente disfunção ventricular sistólica e insuficiência cardíaca (IC). O aparecimento dessa complicação pode determinar a interrupção do tratamento e comprometer a cura ou o adequado controle do câncer. É válido ressaltar que a IC tem pior prognóstico que muitas neoplasias, podendo comprometer seriamente a evolução clínica do paciente.(2)

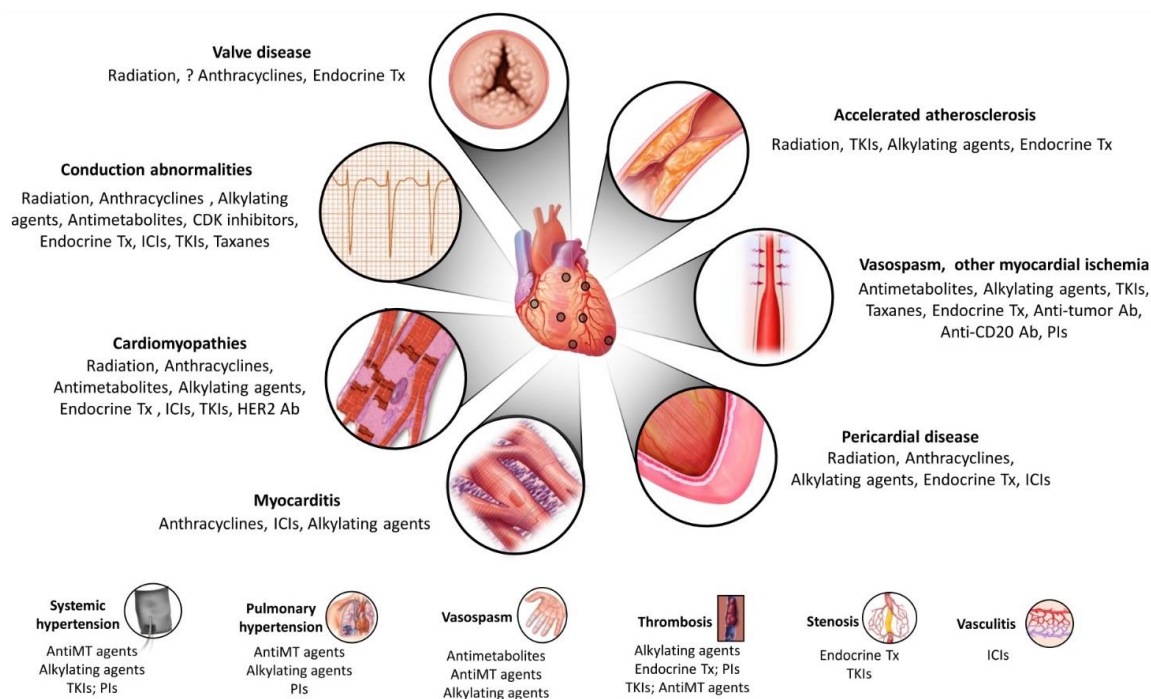


Figura 1. Efeitos tóxicos cardiovasculares das terapias contra o câncer.(3)

Em 1967, foi feita a primeira descrição de toxicidade cardíaca associada a antraciclina.(4) Em 1971, descreveu-se que a cardiotoxicidade por antraciclina seria dose-dependente e o dano cardíaco possivelmente irreversível.(5) Alguns anos depois, foram identificados fatores de risco para disfunção ventricular associada à quimioterapia (QT), tendo-se relacionado biomarcadores, como troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP), à predição de eventos cardiovasculares.(6,7) Esses foram os primeiros achados que nortearam a Cardio-Oncologia.(8)

3.2. Cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe

O tratamento com trastuzumabe (TTZ) melhorou drasticamente os desfechos clínicos de pacientes com câncer de mama que superexpressam o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2).(9) Representando até 20% do total de casos, esse subtipo era tradicionalmente considerado de mau prognóstico.(10) A adição do TTZ ao tratamento adjuvante sequencial com antraciclina e taxano reduziu o risco de recorrência quase à metade e o de morte em um terço.(11,12)

Pertuzumabe (PTZ) é um anticorpo monoclonal humanizado que possui mecanismos de ação complementares aos do TTZ. O duplo bloqueio HER-2 com PTZ e TTZ é considerado a terapia de primeira linha para pacientes com câncer de mama avançado HER-2+.(13,14) O TTZ é a única droga anti-HER-2 cujo uso em pacientes com doença inicial (estadio I-III) resultou em benefício de sobrevida global(15); o PTZ, por sua vez, mostrou apenas melhora na sobrevida livre de doença, particularmente nas pacientes consideradas de alto risco para recorrência (linfonodo comprometido ou receptor hormonal negativo).(13) De acordo com as diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)(16), as pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ de alto risco são candidatas ao uso por 12 meses de PTZ adjuvante em combinação com TTZ. Entretanto, essa medicação ainda não foi incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS) como opção terapêutica para esse grupo de pacientes, não sendo incluída no presente estudo.

Apesar do sucesso terapêutico do TTZ, a cardiotoxicidade foi identificada como um problema clínico potencialmente importante.(9) A preocupação com a segurança cardíaca relacionada ao uso do TTZ ocorreu inicialmente durante os primeiros ensaios clínicos em doença metastática, nos quais a disfunção cardíaca foi observada em 27% dos pacientes em QT com antraciclina associada à TTZ, em comparação a 2-8% dos pacientes recebendo TTZ ou antraciclina isoladamente.(17) Estudos posteriores com TTZ utilizado após QT com antraciclina no cenário adjuvante relataram uma menor taxa de morte cardíaca e de IC sintomática.(9) Na análise conjunta dos estudos NSABP B-31 e NCCTG N9831, a taxa de eventos cardíacos, morte cardíaca ou IC sintomática, foi de 4,1% no grupo do TTZ(11,18); no estudo HERA, a incidência de IC sintomática grave (classe *New York Heart Association* [NYHA] III/IV) foi de 0,8% no grupo do TTZ.(19,20) Embora o risco de IC sintomática devido ao TTZ seja geralmente baixo, formas mais leves de disfunção cardíaca são mais comuns e,

mesmo sem evidências claras de que sejam prejudiciais ou de que coloquem o paciente em risco, podem resultar na interrupção prematura do tratamento.(9)

3.2.1. Mecanismos da cardiotoxicidade induzida pelo trastuzumabe

O mecanismo exato da cardiotoxicidade induzida pelo TTZ não foi totalmente elucidado e numerosos estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que pode envolver múltiplos mecanismos celulares e moleculares. A inibição da dimerização NRG/HER-2 e das vias de sinalização a jusante sempre representaram uma explicação plausível, mas os mecanismos moleculares subjacentes ainda permanecem indefinidos.(21)

A via de sinalização HER-2 é essencial para a sobrevivência do cardiomiócito pois inicia rotas que inibem a apoptose, preservando a função cardíaca. A ligação da neuregulina (NRG) ao HER-4 leva a sua dimerização com o receptor HER-2, ativando rotas de sobrevivência celular envolvendo quinase regulada por sinal extracelular (ERK 1/2), fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/AKT e quinase de adesão focal (FAK)/complexo Src (**Figura 1A**). (22)

O TTZ liga-se ao receptor HER-2 com alta afinidade, eliminando assim a sua capacidade de dimerização com outros receptores HER. Devido ao bloqueio da capacidade do receptor HER-2 dimerizar, com conseqüente inibição da sinalização de sobrevivência celular através das vias ERK 1/2, PI3K/AKT e FAK-dependentes, os cardiomiócitos tornam-se incapazes de lidar com o estresse celular adicional. Visto que os cardiomiócitos são células ativas com alta demanda energética, o ATP é sempre necessário; como resultado, há uma grande demanda para sua produção a partir da mitocôndria, que é propensa à geração de espécies reativas do oxigênio (EROs). Felizmente, os antioxidantes endógenos são capazes de eliminar a maioria das EROs, havendo, entretanto, uma reserva limitada de antioxidantes. Ao bloquear a sinalização HER-2, os cardiomiócitos tornam-se incapazes de ativar vias de sobrevivência celular que lidam com o excesso das EROs. Portanto, o bloqueio do receptor HER-2 permite o acúmulo das EROs no interior celular, levando ao desenvolvimento de disfunção cardíaca por estimular a apoptose (**Figura 1B**). Quando o TTZ é utilizado associado à doxorubicina (DOX), o desenvolvimento de disfunção cardíaca é potencializado, o que poderia ser devido a capacidade inerente da DOX em aumentar o estresse oxidativo.(22)

Além disso, a ligação do TTZ ao receptor HER-2 tem sido relacionada com uma mudança significativa na relação entre proteínas anti-apoptóticas e pró-apoptóticas. Após a ligação do TTZ ao HER-2, há uma imediata *down-regulation* da BCL-XL, uma proteína anti-apoptótica, e uma imediata *up-regulation* da BCL-XS, uma proteína pró-apoptótica. A relação entre as proteínas anti e pró-apoptóticas da família de proteínas BCL é crucial, visto que elas são as principais mediadoras da apoptose e da função mitocondrial. Portanto, uma mudança dessa relação em direção pró-apoptótica está relacionada à disfunção mitocondrial, causando a morte do cardiomiócito.(22)

O tratamento combinado com DOX e TTZ leva à formação das EROs com uma consequente redução dos antioxidantes, causando estresse oxidativo que contribui para a disfunção cardíaca. Isso resulta em aumento do estresse sobre o coração, acarretando em uma *up-regulation* da angiotensina II (ANG II) circulante, que tem dois efeitos prejudiciais cardíacos. Primeiro, a ANG II é uma potente inibidora da NRG. Portanto, a ANG II é capaz de *down-regulate* a NRG, impedindo a ligação aos seus receptores HER (**Figura 2**) e inibindo o início das rotas de sobrevivência celular. O segundo efeito prejudicial que a ANG II tem sobre o coração é o de ativar a NADPH oxidase, produtora de superóxido, uma potente ERO.(22)

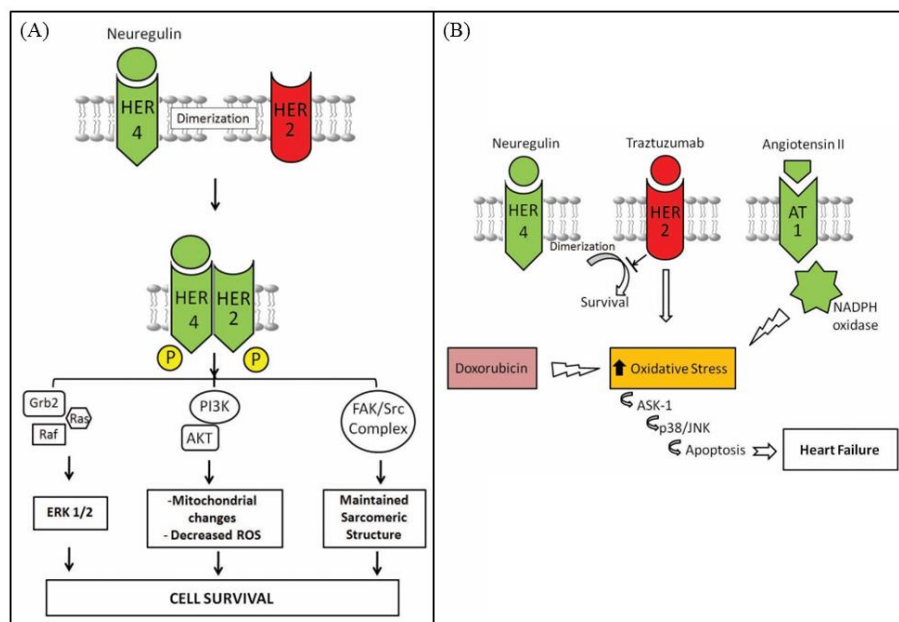


Figura 2. (A) Via de sinalização HER-2. (B) Representação esquemática de potenciais mecanismos envolvidos na cardiotoxicidade doxorrubicina/trastuzumabe induzida. A ligação do trastuzumabe ao receptor HER-2 inibe sua dimerização com o receptor HER-4 induzida pela neuregulina. A ligação da angiotensina II ao receptor AT1 ativa a NADPH oxidase, levando a produção de um radical de superóxido e consequente aumento do estresse oxidativo, o qual também é aumentado pelo tratamento adjuvante com doxorrubicina. O aumento no estresse oxidativo leva à ativação das rotas associadas a ASK-1 e p38/JNK, levando à apoptose e à insuficiência cardíaca.(22)

3.2.2. Importância do tratamento completo e impacto da cardiotoxicidade

Baseado nos resultados dos ensaios clínicos iniciais(11,12), 12 meses de TTZ tem sido o tempo padrão de tratamento para pacientes com câncer de mama inicial HER-2+, mas vários estudos tem sido realizados para definir a duração ideal.(9) O estudo HERA comparou os desfechos de pacientes tratados por 12 vs. 24 meses, observando que 24 meses de tratamento não foi mais eficaz do que 12 meses, sendo ainda associado com aumento de eventos adversos.(23) O estudo PHARE avaliou uma duração mais curta de TTZ adjuvante, não conseguindo mostrar que 6 meses de tratamento era não-inferior a 12 meses.(24) Outros ensaios clínicos avaliando durações mais curtas de tratamento também não atingiram a não-inferioridade (Short-HER trial(25): 9 semanas vs. 12 meses) ou estiveram associados a uma menor sobrevida livre de doença (SOLD trial(26): 9 semanas vs. 12 meses). O único até o momento a atingir a não-inferioridade foi o PERSEPHONE trial(27) (6 vs. 12 meses), estando ainda associado a menor ocorrência de eventos cardíacos (3,1 vs. 7,7% de interrupções do tratamento devido à cardiotoxicidade; $P < 0,0001$).

A interrupção da QT com TTZ é comum, na maioria das vezes devido à cardiotoxicidade induzida pelo tratamento, e recomendada se queda significativa da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sintomática ou assintomática(9), ≥ 10 pontos percentuais (p.p.) para valores abaixo do limite inferior da normalidade(28). No entanto, diferentes critérios de FEVE para interrupção do TTZ foram utilizados em ensaios clínicos, existindo dados limitados sobre a frequência de interrupção na prática clínica.(9) Declínios assintomáticos da FEVE levaram à suspensão em 14,3% dos pacientes no estudo NSABP B-31.(29) No estudo HERA, 9,8% dos tratados com TTZ apresentaram pelo menos um declínio significativo da FEVE.(19) Na prática clínica, até 23% dos pacientes desenvolvem disfunção ventricular esquerda assintomática.(9) Em estudo retrospectivo incluindo 608 pacientes(9), os autores descreveram que o TTZ foi interrompido em 108 (17,8%), sendo cardiotoxicidade a causa mais comum (61,1%) e a interrupção ocorrendo principalmente na metade do tratamento (42,4%). Apesar da FEVE ter aumentado após a interrupção, não houve recuperação total aos níveis basais pré-tratamento, o que reforça a necessidade da detecção precoce da IC, idealmente antes da queda da FEVE. Em 33 desses 66 pacientes (50,0%), o tratamento foi reiniciado, sendo que 5 apresentaram nova queda da FEVE, acarretando uma segunda interrupção. Apesar de boa parte das pacientes recuperarem a FEVE e retomarem o tratamento, Gibson et al(30) em estudo analisando 2.401 pacientes submetidas a tratamento adjuvante com TTZ observaram que

mesmo quando foram administradas 17 doses do TTZ (tratamento completo), houve um aumento de 11% no risco absoluto de recidiva do câncer de mama naqueles em que o TTZ foi suspenso apenas transitoriamente.

O desenvolvimento de disfunção cardíaca devido ao tratamento com TTZ limita seriamente as oportunidades terapêuticas dos pacientes, especialmente a continuidade ou reintrodução do tratamento e, assim, a exposição do tumor a essa droga.(31) Até que dados prospectivos adicionais estejam disponíveis, o objetivo da terapia com TTZ deve ser de 12 meses para um curso completo, e intervenções que minimizem interrupções e previnam a cardiotoxicidade devem ser buscadas.(9)

3.3. Escores de risco para predição de cardiotoxicidade

Revisão sistemática recente publicada por Kaboré et al(32) identificou 6 modelos de predição para a ocorrência de cardiotoxicidade em pacientes submetidos à QT por câncer de mama. Desses, destacam-se o NSABP B-31 *Cardiac Risk Score*(18) e o desenvolvido por Ezaz et al.(33) Além disso, recentemente, a *Heart Failure Association* (HFA) da *European Society of Cardiology* (ESC) em colaboração com a *International Cardio-Oncology Society* (ICOS)(34) desenvolveu recentemente ferramenta para estratificação de risco basal desses pacientes.

3.3.1. NSABP B-31 *Cardiac Risk Score*

O protocolo B-31 do *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) randomizou pacientes com câncer de mama HER-2+ e linfonodo positivo para receber 4 ciclos de AC, antraciclina (DOX 60 mg/m²) e ciclofosfamida (600 mg/m²), seguido por 4 ciclos de taxano (paclitaxel 175 mg/m²) a cada 3 semanas ou 12 doses de paclitaxel semanais (80 mg/m²; AC-T) versus a mesma QT mais TTZ semanal (ataque: 4 mg/kg; depois: 2 mg/kg; AC-TH) durante 52 semanas começando com a primeira dose de paclitaxel. No seguimento de 7 anos, 37 (4,0%) dos 944 pacientes que receberam TTZ tiveram evento cardíaco, definido como morte cardíaca (definitiva ou provável) ou IC manifestada por dispneia com atividade normal ou em repouso e associada a uma diminuição absoluta na FEVE > 10 p.p. até um valor < 55%, ou uma diminuição > 5% para um valor abaixo do limite inferior do normal. Desses, apenas 1 foi morte cardíaca e apenas 2 eventos ocorreram mais de 2 anos após o início do TTZ.(18)

Na análise de fatores de risco, apenas idade e FEVE basal permaneceram estatisticamente significativas e, utilizando esses fatores de risco basais, foi desenvolvido um modelo de predição para a probabilidade cumulativa de eventos cardíacos até o ano 5 em pacientes que iniciam terapia pós-AC (18):

$$\frac{[7 + (0,04 \times \text{Idade}) - (0,1 \times \text{FEVE basal})] \times 100}{4,76}$$

O valor do cálculo do *Cardiac Risk Score* (CRS) pode então ser plotado no gráfico (**Gráfico 1**) para obter a probabilidade prevista estimada de um evento cardíaco. A estatística C para este modelo de predição foi de 72%, considerada razoável apenas.

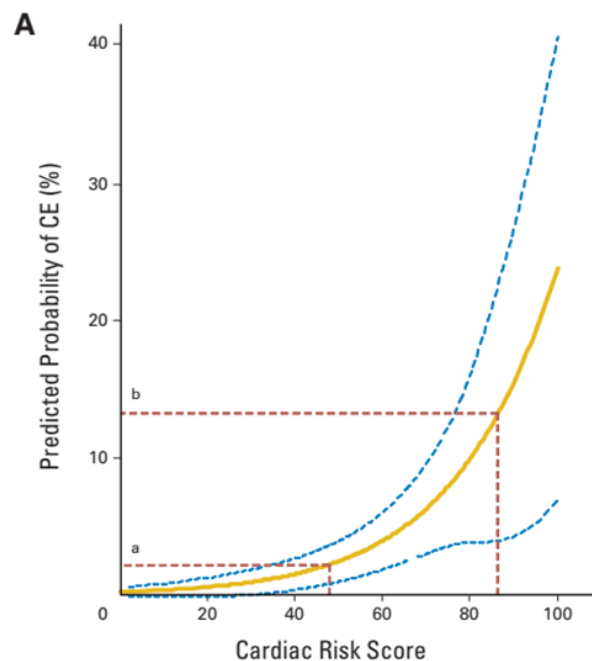


Gráfico 1. Probabilidade prevista de um evento cardíaco em 5 anos pelo *Cardiac Risk Score* (CRS) no NSABP B-31. Exemplos: (a) idade 45 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) 65%, CRS = 48,3, risco = 2%; e (b) idade 65 anos, FEVE 55%, CRS = 86,1, risco = 13%.(18)

3.3.2. Ezaz et al

Ezaz et al (33) utilizaram o banco de dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare* para desenvolver e validar um escore de risco para a predição de IC em mulheres com câncer de mama não metastático tratadas com TTZ adjuvante dentro de 3 anos após o diagnóstico. *SEER-Medicare* é um banco de dados de registros de tumores vinculados aos dados de solicitações do *Medicare*, criado por uma colaboração entre o Instituto Nacional do Câncer, o SEER e os Centros de Serviços *Medicare* e *Medicaid*. *SEER-Medicare* contém dados demográficos e características do câncer dos pacientes, bem como QT, terapia biológica e procedimentos apurados a partir das cobranças de hospitais, ambulatórios e médicos. Conforme recomendado pelos algoritmos atuais, os desfechos de interesse foram definidos como códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) que apareceram em pelo menos uma solicitação de paciente internado ou duas solicitações ambulatoriais com pelo menos 30 dias de intervalo, a fim de aumentar a especificidade.

A coorte geral do estudo foi composta por 1.664 mulheres com idade média de $73,6 \pm 5,3$ anos. Um total de 597 (35,9%) mulheres foram tratadas com QT com antraciclina, 794 (47,7%) com QT sem antraciclina e 273 (16,4%) não receberam QT adjuvante. A taxa de IC em 3 anos na coorte geral foi de 19,1%. Um escore de risco com 7 fatores foi construído usando coeficientes de regressão em uma coorte de derivação, sendo a ocorrência dos desfechos avaliada em uma coorte de validação. As variáveis incluídas no modelo estão descritas abaixo com seus respectivos pesos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Coeficientes de regressão de Cox e atribuição de pontos para cada fator de risco.(33)

Fator de risco	HR (IC95%)	Coefficiente de regressão	P-valor	Pontos
Terapia adjuvante				
Com antraciclina	1,93 (1,11-3,36)	0,66	0,020	2
Sem antraciclina	1,64 (0,99-2,73)	0,50	0,055	2
Sem quimioterapia	Referência	Referência		
Faixa etária (anos)				
67-74	Referência	Referência		
75-79	1,36 (0,92-2,01)	0,31	0,125	1
80-94	2,04 (1,29-3,24)	0,71	0,003	2
Comorbidades				
DAC	2,16 (1,21-3,86)	0,77	0,009	2
FA/Flutter	1,69 (0,98-2,91)	0,53	0,058	2
Diabetes	1,50 (1,03-2,18)	0,41	0,034	1
HAS	1,44 (0,99-2,08)	0,36	0,054	1
Insuficiência renal	1,99 (0,96-4,14)	0,69	0,065	2

DAC: doença arterial coronariana; FA: fibrilação atrial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

O escore de risco proposto por Ezaz et al foi capaz de classificar o risco de IC em baixo (0 a 3 pontos), médio (4 a 5 pontos) e alto (≥ 6 pontos). Na coorte de validação, as taxas em 3 anos aumentaram à medida que o escore de risco aumentou: 16,2% para indivíduos com escore de risco de 0 a 3; 26,0% para 4 ou 5; e 39,5% para ≥ 6 ($P < 0,001$) (**Gráfico 2**). Pacientes com escore de risco ≥ 6 pontos tiveram risco 2 vezes maior de ocorrência dos desfechos em comparação com pacientes com escore de risco de 0 a 3 ($P < 0,001$). Apesar disso, podemos considerar que a taxa de IC observada no grupo de baixo risco foi considerável, não ajudando a excluir esse grupo de potenciais intervenções adicionais.

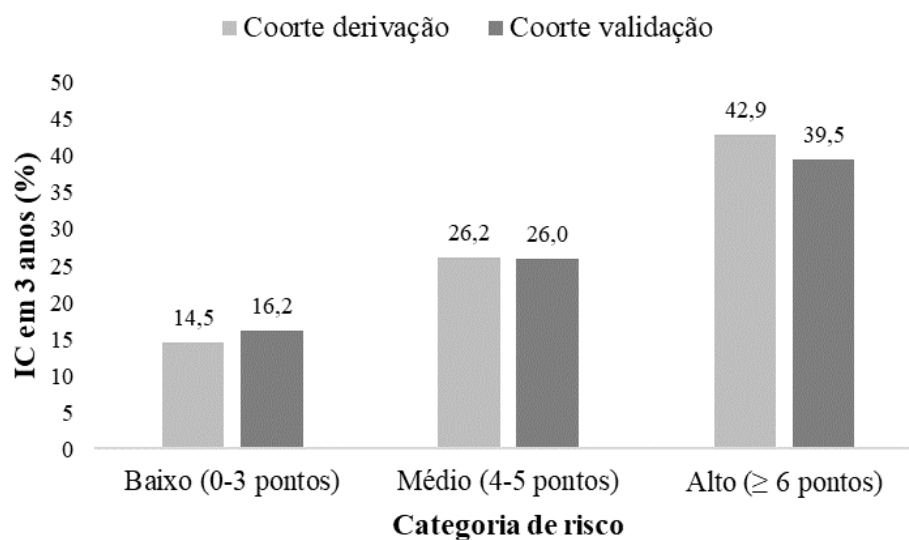


Gráfico 2. Taxa cumulativa de insuficiência cardíaca 3 anos após o diagnóstico de câncer de mama conforme a categoria de risco. IC: insuficiência cardíaca.(33)

3.3.3. HFA-ICOS Trastuzumabe

A HFA-ICOS desenvolveram modelos ponderados baseados na opinião de especialistas com a intenção de facilitar a estratificação de risco antes do início do tratamento oncológico, assim como o encaminhamento ao Cardio-Oncologista, se necessário.(34) O modelo para os cânceres HER-2+ está descrito na **Tabela 2**.

Tabela 2. Ferramenta de estratificação de risco cardiovascular basal para terapias contra cânceres HER-2+ da HFA/ICOS. Baixo risco: sem fatores de risco ou 1 Médio¹; Médio risco: fatores de risco “Médio” com total de 2-4 pontos; Alto risco: fatores de risco “Médio” com total de ≥ 5 pontos ou qualquer fator de risco “Alto”; Muito alto risco: qualquer fator de risco “Muito alto”.(34)

Fator de risco	Escore	Nível de evidência
Doença cardiovascular prévia		
IC ou cardiomiopatia	Muito alto	C
Infarto do miocárdio ou CRM	Alto	B
Angina estável	Alto	B
Doença valvar grave	Alto	C
FEVE basal < 50%	Alto	C
FEVE basal 50-54%	Médio ²	B
Arritmia*	Médio ²	C
Biomarcadores cardíacos		
Troponina basal elevada†	Médio ²	B
BNP ou NT-próBNP basal elevado†	Médio ²	C
Fatores de risco cardiovasculares e demográficos		
Idade ≥ 80 anos	Alto	B
Idade 65-79 anos	Médio ²	B
HAS‡	Médio ¹	B
Diabetes§	Médio ¹	C
DRC (TFG < 60 ml/min/1,73m ²)	Médio ¹	C
Protocolo atual de tratamento		
Antraciclina antes da terapia anti-HER-2	Médio ^{1//}	B
Tratamento oncológico prévio cardiotoxíco		
Cardiotoxicidade prévia com TTZ	Muito alto	C
Exposição prévia (remota) à antraciclina¶	Médio ²	B
RT prévia no tórax esquerdo ou mediastino	Médio ²	C
Fatores de risco de estilo de vida		
Tabagismo atual ou histórico significativo	Médio ¹	C
Obesidade (IMC > 30 Kg/m ²)	Médio ¹	C

BNP: peptídeo natriurético cerebral; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DRC: doença renal crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; NT-próBNP: N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético cerebral; RT: radioterapia; TFG: taxa de filtração glomerular; TTZ: trastuzumabe.

*Fibrilação atrial, fibrilação ventricular, flutter atrial ou taquicardia ventricular. †Elevado acima do limite superior da normalidade para o valor de referência do laboratório local. ‡Pressão arterial sistólica > 140mmHg, diastólica > 90mmHg, ou em tratamento. §Hemoglobina glicada > 7,0%, ou em tratamento. //Alto risco se quimioterapia com antraciclina e trastuzumabe forem administrados simultaneamente. ¶Malignidade anterior (não protocolo de tratamento atual).

Battisti et al(35) avaliaram retrospectivamente a ocorrência de cardiotoxicidade em 931 pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ (idade média $54,3 \pm 11,9$ anos) de acordo com os grupos de risco do escore HFA-ICOS TTZ. Os eventos adversos cardíacos foram definidos como: morte por motivos cardíacos, queda da FEVE $\geq 10\%$, queda da FEVE < 50%, IC sintomática (NYHA \geq II) e suspensão do TTZ (temporária ou permanente) devido à toxicidade cardíaca. Eventos adversos cardíacos ocorreram em 155 pacientes (16,6%), não havendo nenhuma morte cardíaca. Queda da FEVE $\geq 10\%$ foi detectada em 141 (15,1%) pacientes, sendo 55 (5,9%) para < 50%, e apenas 47 (5,0%) com desenvolvimento de sintomas. O TTZ foi suspenso por cardiotoxicidade em 35 (3,8%) pacientes. A cardiotoxicidade aumentou conforme

as categorias de risco: 14,0% nos de baixo risco, 16,7% nos de médio e 30,3% nos de alto/muito alto risco ($P = 0,002$). O escore apresentou sensibilidade de 14,8%, especificidade de 93,2%, valor preditivo positivo (VPP) de 30,3% e negativo (VPN) de 84,6% para a predição de eventos adversos cardíacos com TTZ em pacientes classificados como risco baixo/médio versus aqueles classificados como alto/muito alto risco. A área sob a curva ROC (ASC-ROC) do modelo preditivo para cardiotoxicidade foi de apenas 0,56.

3.3.4. Aplicabilidade dos escores na prática clínica

Apesar de disponíveis para a aplicação na prática clínica, tais ferramentas de estratificação tem aparente utilidade limitada para a estratificação de risco dos pacientes. Suntheralingam et al (36) avaliaram o desempenho desses 3 escores em 629 mulheres (idade média $52,4 \pm 10,9$ anos) com câncer de mama HER-2+ inicial (estádio I-III) tratadas com TTZ \pm antraciclina para avaliar seus desempenhos em identificar disfunção cardíaca relacionada ao tratamento oncológico (CTRCD) durante ou imediatamente após o tratamento. Na análise dos 3 modelos, mesmo os pacientes classificados como de “baixo risco” apresentaram um risco absoluto de CTRCD de 15,5-25,5%. Além disso, suas capacidades de discriminação, avaliadas através da ASC-ROC, foram consideradas insatisfatórias (ASC-ROC 0,51-0,60). Em análise realizada nos pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ do ambulatório de Oncologia Mamária do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre março/2019 e março/2022 (37), considerando-se o desfecho redução da FEVE > 10 p. p. para valores $< 53\%$, o desempenho observado foi bastante semelhante. Foram incluídas 49 pacientes ($53,3 \pm 13,3$ anos) com seguimento mediano de 13 (intervalo interquartil, IIQ 11-16) meses (57,1 pacientes-ano), sendo que em 22 (44,9%) o protocolo de tratamento incluía antraciclina (DOX). Cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico foi observada em 6 (12,2%) pacientes. O desempenho dos escores existentes foi igualmente insatisfatório (Ezaz et al e NSABP B-31 CRS, ASC-ROC 0,5-0,6) ou "pior que adivinhação" (HFA-ICOS TTZ, ASC-ROC $< 0,5$).

3.4. Biomarcadores de cardiotoxicidade clássicos

Os biomarcadores considerados “clássicos” são a troponina (Tn) e o BNP, que refletem principalmente injúria miocárdica. São considerados biomarcadores “emergentes” mieloperoxidase (MPO), GDF-15, proteína C reativa (PCR), ST2, fator de crescimento placentário (PIGF), galectin-3 e microRNAs (miRNAs), nos quais repercute vários aspectos da fisiopatologia da cardiotoxicidade induzida pelo tratamento oncológico, como estresse oxidativo, inflamação e fibrose.(38) A diversidade de marcadores estudados reflete a ausência, até então, de um biomarcador ideal (**Figura 3**).

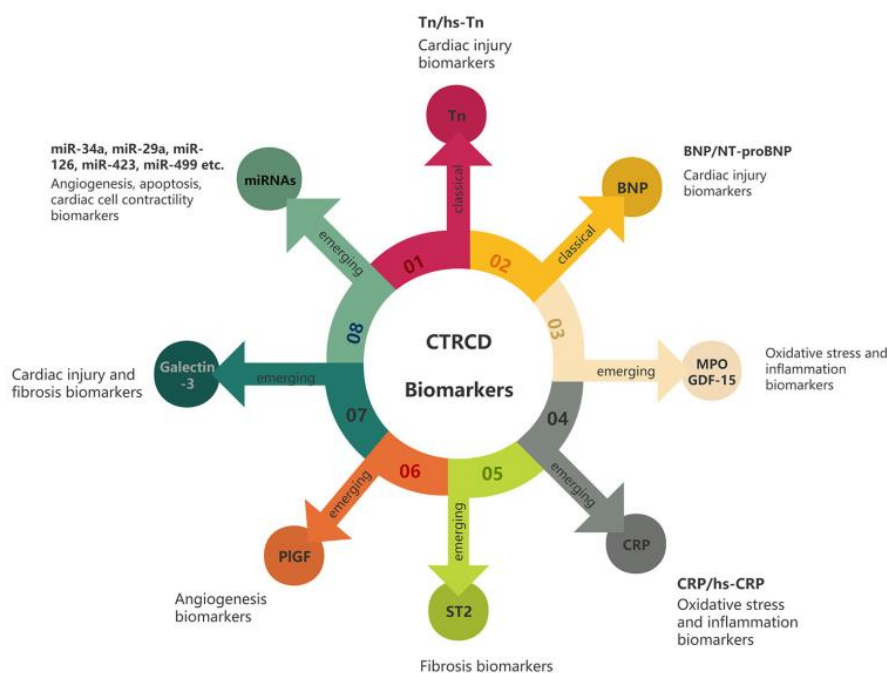


Figura 3. Biomarcadores de cardiotoxicidade “clássicos” e “emergentes”.(38)

3.4.1. Troponina

A elevação da troponina em pacientes assintomáticos indica dano miocárdico subclínico, sendo, portanto, um marcador precoce de cardiotoxicidade.(38) As maiores evidências para o uso da troponina são nos tratamentos com antraciclinas; em relação à terapia com TTZ, os estudos realizados até o momento mostram resultados conflitantes para sua associação com disfunção cardíaca.(39–42) A explicação mais provável para esses resultados é o momento ideal da coleta da troponina ainda não definido, assim como o tratamento anterior com antraciclinas, que, certamente, influencia nos resultados.(43)

Cardinale et al(39), em estudo envolvendo 251 pacientes com câncer de mama submetidas a tratamento com TTZ, realizaram dosagens de troponina I basal e antes/após cada ciclo, identificando a troponina positiva ($> 0,08$ ng/ml) como preditora independente de cardiotoxicidade (queda FEVE > 10 p.p. para $< 50\%$). Nessa coorte, dos 42 pacientes que apresentaram cardiotoxicidade, 38 (90,5%) haviam recebido antraciclina previamente.

Por outro lado, por exemplo, Pondé et al(42), em análise de 172 pacientes em protocolo de tratamento neoadjuvante com TTZ, sem exposição à antraciclina, não encontraram correlação dos níveis de troponina T (basal, semana 2 e semana 18 [pré-cirurgia]) com a incidência de eventos cardíacos (IC sintomática NYHA III/IV, morte cardíaca ou queda FEVE > 10 p.p. para $< 50\%$).

3.4.2. Peptídeo natriurético cerebral

A capacidade de predição de cardiotoxicidade do N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético cerebral (NT-próBNP) em pacientes com câncer de mama tratadas apenas com terapia anti-HER-2 foi inferior à sua capacidade preditiva após exposição prévia a antraciclina(38), assim como já descrito com as troponinas. O NT-próBNP previu com sucesso o risco de cardiotoxicidade em um estudo de coorte prospectivo que incluiu 323 pacientes com câncer de mama que receberam antraciclina ou TTZ, com acompanhamento máximo de 3,7 anos.(44) No entanto, devido à baixa incidência de eventos no grupo TTZ, não foi realizada nenhuma análise estratificada baseada em diferentes regimes de tratamento. Outros estudos, entretanto, não observaram associação do NT-próBNP com a redução da FEVE após tratamento com TTZ.(45–47)

3.5. MiRNAs

3.5.1 MiRNAs como mediadores de resposta ao estresse do cardiomiócito

O coração responde à lesão ou à sobrecarga hemodinâmica ativando uma variedade de diferentes vias de sinalização intracelular e de mediadores transcricionais que dão origem ao fenótipo de IC constituído da hipertrofia dos miócitos, da re-expressão de um padrão genético embrionário (incluindo *up-regulation* de genes fetais estruturais, tais como os da cadeia pesada da β -miosina e *down-regulation* de genes adultos, tais como os da cadeia pesada α -miosina) e da remodelação da matriz extracelular. Esses eventos levam à dilatação de ventrículo esquerdo (remodelação) e a fibrose miocárdica progressiva.(48)

A busca dos mecanismos básicos responsáveis pelo desenvolvimento e progressão da IC tem sido exaustiva. Apesar da elucidação de diversos caminhos de transdução de sinal clinicamente relevantes que levam à progressão da doença (por exemplo, aqueles que ativam as vias de sinalização adrenérgicas e da angiotensina), os meios pelos quais esses caminhos são coordenados em relação ao desenvolvimento e à progressão da IC permanecem incertos. Os estudos realizados por van Rooij et al no início deste século(49,50), descrevendo um padrão de expressão de miRNAs associado à hipertrofia e à IC tanto em ratos como em humanos, foram particularmente bem-vindos por fornecerem uma nova compreensão de como as respostas ao estresse são coordenadas no coração.(48)

Os miRNAs são RNAs não-codificadores de proteínas que exercem um papel essencial na modulação da expressão gênica em quase todos os eventos biológicos.(51) MiRNAs são pequenos RNAs que pareiam com seus RNAs mensageiros (RNAm) e regulam negativamente sua expressão através da sua degradação ou da inibição direta de sua tradução (**Figura 4**). Embora os miRNAs mais comumente acarretem na diminuição da expressão gênica, eles também podem causar uma *up-regulation* através da modulação negativa da expressão de genes inibitórios. Por outro lado, uma *down-regulation* dos miRNAs também pode levar à *up-regulation* de genes que foram anteriormente suprimidos. Em última análise, é o padrão de mudança na expressão gênica induzido pelo miRNA que contribui para o fenótipo resultante da doença.(48) Na última década, o envolvimento dos miRNAs em várias doenças cardiovasculares foi explorado em numerosos estudos *in vitro* e *in vivo* estando, atualmente, melhor caracterizados na hipertrofia, fibrose e apoptose.(51)

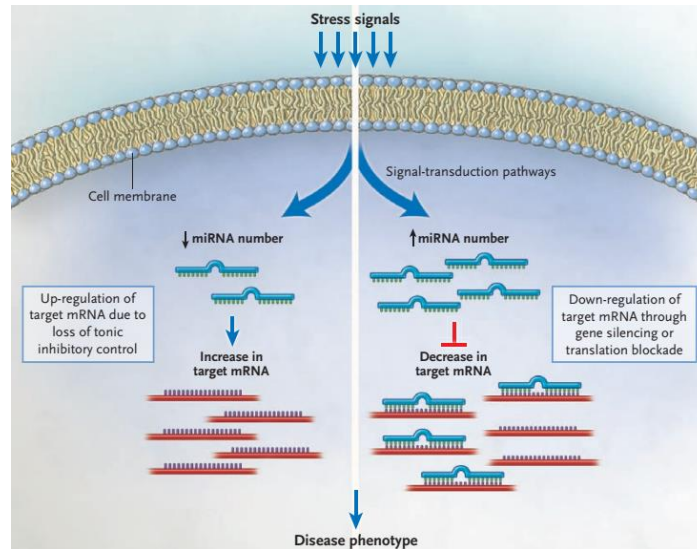


Figura 4. MiRNAs como mediadores. Sinais de estresse (como a sobrecarga hemodinâmica) ativam vias de transdução de sinal que levam tanto à *up-regulation* ou à *down-regulation* de miRNAs específicos. A *up-regulation* dos miRNAs induzida pelo estresse pode causar a *down-regulation* de diversos RNAs mensageiros (RNAm) alvo através do silenciamento do gene ou do bloqueio da tradução do RNAm alvo. Inversamente, a *down-regulation* dos miRNAs induzida pelo estresse pode causar uma *up-regulation* dos RNAm alvo devido a perda de controle inibitório tônico do miRNA em seu RNAm alvo.(48)

3.5.2. Insuficiência cardíaca, apoptose e miRNAs

A IC é precedida por um processo denominado remodelamento cardíaco, no qual as câmaras se dilatam progressivamente e a função contrátil se deteriora. A morte celular programada (apoptose) das células do músculo cardíaco foi identificada como um processo essencial na progressão para IC. A execução do programa de apoptose envolve interações complexas e execução de vários subprogramas moleculares. Ao contrário da necrose, a apoptose é um processo ordenado e regulamentado e, por inferência, um alvo terapêutico lógico se a intervenção ocorrer numa fase precoce.(52)

A apoptose é uma complexa e altamente sofisticada série de eventos fisiológicos que pode ser dividida em três fases: iniciação, propagação e execução. Vários miRNAs foram descritos tendo como alvo direto moléculas chaves envolvidas nas suas diferentes fases. Através de sua influência na modulação das vias de sinalização da apoptose, os miRNAs podem exercer efeitos pró ou anti-apoptóticos e, assim, podem ter uma profunda influência na sobrevivência da célula cardíaca. Funcionalmente, os miRNAs podem ser divididos em sub-famílias pró e anti-apoptose: miR-1, miR-15b, miR-30b, miR-34a e miR-497 estão relacionados à indução da morte celular dos cardiomiócitos através da repressão da expressão do gene Bcl2 (anti-apoptótico), enquanto que miR-149 e miR-24 reprimem a apoptose por terem como alvo os genes pró-apoptóticos Puma e Bim (**Figura 5**). (51)

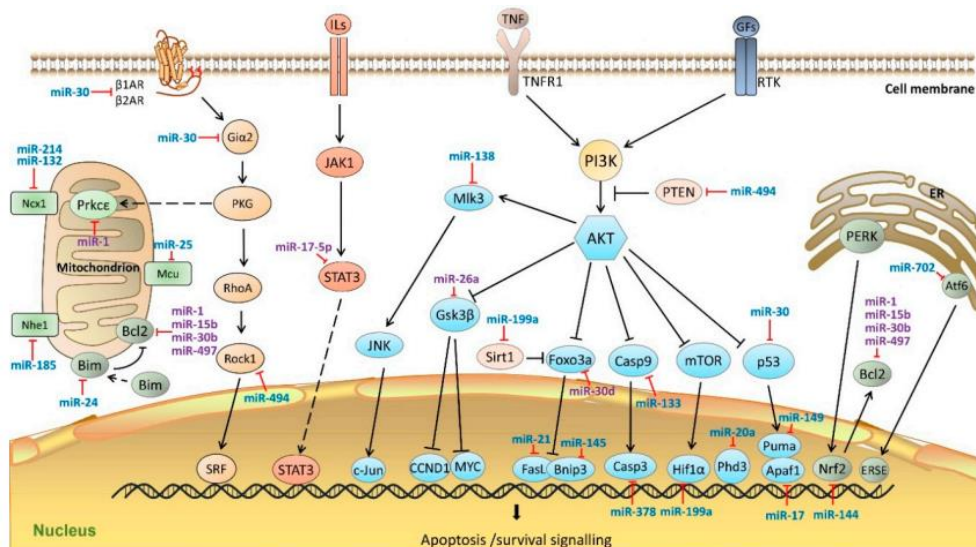


Figura 5. Relação dos miRNAs conhecidos nas vias de sinalização de apoptose dos cardiomiócitos. Os miRNAs regulam os processos de apoptose das células cardíacas por terem como alvo moléculas chaves na mitocôndria e retículo endoplasmático, assim como nas vias de sinalização JAK-STAT3 e PI3K/AKT. MiRNAs coloridos em azul indicam funções anti-apoptose; miRNAs coloridos em roxo indicar funções pró-apoptose.(51)

A família Bcl-2 de proteínas tem sido considerada como um componente regulatório chave do processo de morte celular. A crescente família Bcl-2 consiste de antagonistas (Bcl-2, Bcl-xL) e agonistas da morte celular (Bax, Bak), que funcionam principalmente para garantir ou desfazer a integridade da membrana mitocondrial, controlando a liberação de proteínas pró-apoptóticas.(52)

3.5.3. MiRNAs circulantes como biomarcadores

Um biomarcador ideal cumpre uma série de critérios, tais como acessibilidade através de métodos não-invasivos; alto grau de especificidade e sensibilidade; capacidade de diferenciar doenças/situações clínicas, permitindo diagnóstico precoce; sensibilidade a alterações relevantes na doença; meia-vida longa dentro da amostra e a capacidade para detecção rápida e acurada. Visto que os miRNAs circulantes são capazes de cumprir boa parte desses critérios, desde 2009, vários grupos pesquisam sobre a utilização dos miRNAs como biomarcadores para diagnóstico ou prognóstico de doenças cardiovasculares tais como infarto do miocárdio, IC, aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes. Embora muitos desses estudos ainda necessitam de replicação em outras populações de estudos independentes, a mensagem comum é de que alguns miRNAs são bastante específicos para doenças cardiovasculares, não somente sendo úteis para fins de diagnóstico e monitoramento, mas também podendo ser utilizados como desfechos intermediários em ensaios clínicos.(53)

3.5.4. MiRNAs e predição de cardiotoxicidade

Em revisão sistemática publicada em 2020, Pereira et al(54) incluíram estudos de coorte que analisaram miRNAs em pacientes com câncer de mama com cardiotoxicidade por antraciclinas. Após análise dos critérios de inclusão e exclusão, 5 estudos foram incluídos, nenhum dos quais incluindo pacientes HER-2+. De acordo com os dados encontrados, let-7f, miR-1, miR-20a, miR-126 e miR-210 foram associados com a ocorrência desse desfecho. Dentre os estudos analisados, destaca-se o desenvolvido por Rigaud et al(55) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), um dos primeiros realizados. Estudando 56 pacientes com câncer de mama HER-2 negativo submetidas à QT com DOX (4 x 60 mg/m² a cada 21 dias), foi observado que os níveis do miR-1 foram mais elevados (P < 0,05) nas pacientes com cardiotoxicidade já a partir do segundo ciclo de tratamento, apresentando uma ASC-ROC superior à da troponina I (0,85 vs. 0,54) para detecção desse desfecho.

Em outra revisão sistemática, posterior, publicada em 2022, Brown et al(56), sendo mais amplos, avaliando os miRNAs como biomarcadores de cardiotoxicidade por quimioterápicos em pacientes com câncer de mama, analisaram ao fim 8 estudos, dos quais apenas um incluía pacientes HER-2+. Feng et al(57) analisaram a expressão diferencial do miR-130a e sua correlação com cardiotoxicidade em 72 pacientes com câncer de mama HER-2+ (idade média: 52,3 ± 7,6 anos) submetidas ao protocolo adjuvante AC-TH (antraciclina [epirrubicina] + ciclofosfamida - taxano [docetaxel] + Herceptin® [TTZ]). No seguimento realizado de 15 meses, cardiotoxicidade foi observada em 12 (16,7%) pacientes, definida pela ocorrência de síndrome coronariana aguda (1[1,4%]) e, principalmente, Δ FEVE \geq 10% para < 53% (12 [16,7%]). A expressão do miR-130a foi significativamente maior (todos P < 0,05) nos pacientes com cardiotoxicidade em todos os momentos analisados, inclusive o basal (**Gráfico 3**). Em análise multivariável, miR-130a basal foi um fator preditivo independente para cardiotoxicidade (*odds ratio* [OR] 3,83; P = 0,020).

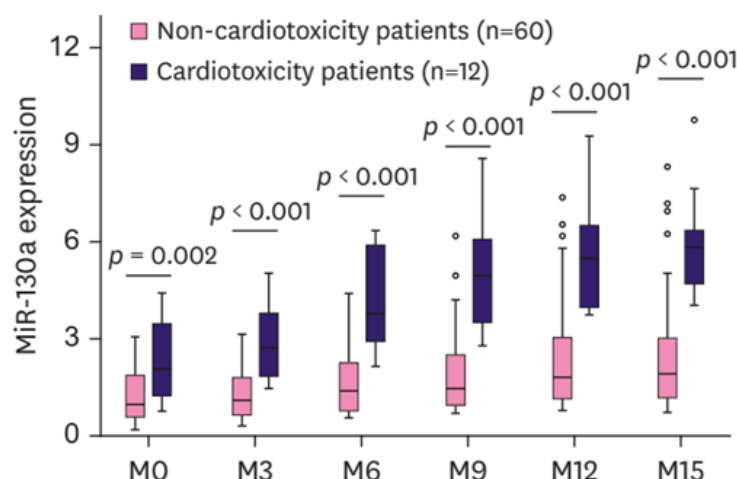


Gráfico 3. Expressão do miR-130a em 72 pacientes com câncer de mama HER-2+ com cardiotoxicidade e sem cardiotoxicidade durante o tratamento com o protocolo AC-TH.(57)

Outro estudo que igualmente avaliou miRNA na predição de cardiotoxicidade pelo TTZ, não incluído na revisão sistemática de Brown et al(56), foi o conduzido por Zhang et al(58), publicado em 2020, o qual analisou o miR-222-3p basal na predição precoce de resposta ao tratamento e de eventos adversos em 65 pacientes com câncer de mama HER-2+ que receberam terapia neoadjuvante. O subgrupo com níveis baixos de miR-222-3p teve maior probabilidade de atingir resposta patológica completa (OR 0,26, P = 0,043), assim como foi correlacionado com sobrevida livre de doença (P = 0,029) e sobrevida global (P = 0,0037). Em relação à cardiotoxicidade, a expressão sérica basal mostrou-se um fator protetor independente, considerando-se os desfechos redução relativa e absoluta da FEVE, com OR de 0,41 (P = 0,040) e 0,39 (P = 0,035), respectivamente.

3.5.5. MiRNAs como alvos terapêuticos

A capacidade dos miRNAs em atingir múltiplos RNAs mensageiros que são alterados em condições patológicas torna essas moléculas candidatas interessantes como terapêuticas (na forma de mimetizadores de miRNA) ou como alvos terapêuticos (na forma de anti-miRNAs). Paralelamente, os avanços nas tecnologias para realizar a “entrega” dessas moléculas in vivo tornaram essa terapêutica viável.(59)

O estudo de Täubel et al foi o primeiro ensaio clínico de um medicamento *antisense* em pacientes com IC.(60,61) Em um estudo fase 1, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi avaliada a inibição do miR-132 em 28 pacientes com IC de etiologia isquêmica com o uso do CDR132L. O miR-132 foi identificado, em investigações pré-clínicas, como um alvo promissor, capaz de influenciar o remodelamento cardíaco patológico associado à doença.(62) Já o CRD132L, um oligonucleotídeo *antisense* específico, atenuou e até reverteu a IC em modelos pré-clínicos.(63) CDR132L foi seguro e bem tolerado, sem toxicidade aparente limitante da dose. A análise farmacocinética/farmacodinâmica sugeriu um nível de dose eficaz ≥ 1 mg/kg. O tratamento resultou em uma redução sustentada e dependente da dose do miR-132 no plasma ($P = 0,005$). Os pacientes que receberam CDR132L ≥ 1 mg/kg apresentaram uma redução média de NT-próBNP de 23,3%, versus um aumento médio de 0,9% no grupo controle ($P = 0,25$). O tratamento com CDR132L induziu estreitamento do QRS ($P = 0,03$) e tendências positivas para biomarcadores relevantes de fibrose cardíaca (todos $P > 0,05$). Apesar de alguns resultados sem significância estatística, muito provavelmente relacionados à pequena amostra, o estudo foi considerado encorajador de novos estudos na área.

3.6. Inflamação e câncer

A inflamação pode causar câncer e vice-versa.(64,65) Acredita-se que um “ambiente inflamatório” aumenta a suscetibilidade ao câncer e à IC(66), sendo também um mecanismo subjacente para a CTRCD. Na sua patogênese, a inflamação desempenha um papel central na disfunção causada pelas antraciclinas(67) e provavelmente naquela causada pelo uso de TTZ(68), esta última com um mecanismo ainda não bem estabelecido, como já mencionado.(21)

Estudos sugerem que pacientes com câncer de mama que desenvolveram cardiotoxicidade apresentavam inflamação basal elevada antes do tratamento.(44,69–71) Esses dados sugerem que pacientes que iniciam o tratamento oncológico com maior inflamação tendem a desenvolver cardiotoxicidade com maior frequência, uma vez que o próprio tratamento envolve a geração de EROs, e estas, por sua vez, participam diretamente de sua fisiopatologia.

3.6.1. Marcadores inflamatórios e predição de cardiotoxicidade

Todorova et al(69) avaliaram 51 pacientes com câncer de mama HER-2 negativo submetidas à QT com DOX (protocolo AC: 4 x DOX 60 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m²). Cardiotoxicidade foi definida como uma redução assintomática da FEVE > 10% no final do tratamento. Pacientes com cardiotoxicidade apresentaram níveis significativamente elevados de MPO no início do estudo, após ajuste para raça, idade e índice de massa corporal (IMC): 169,9 ± 50,7 vs. 132,6 ± 45,6 ng/ml (P = 0,02). Demissei et al(44), estudando uma coorte prospectiva de 323 pacientes com câncer de mama tratados com antraciclinas ± TTZ acompanhados por um período máximo de 3,7 anos, observaram associação da MPO basal com o desenvolvimento de CTRCD (*hazard ratio* [HR] 1,30, IC95%: 1,01-1,68; P = 0,041), definida como declínio ≥ 10% na FEVE para um valor < 50%.

Relações de células do hemograma podem dar informações sobre o estado inflamatório subjacente, tais como plaquetas/linfócitos (*platelet-to-lymphocyte ratio*, PLR) e neutrófilos/linfócitos (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR). Esses parâmetros refletem o grau de inflamação sistêmica, sendo de amplo acesso e de baixo custo.(72) Mansuroğlu et al(70) avaliaram retrospectivamente o desempenho da relação PLR pré-tratamento em 65 pacientes com câncer de mama que completaram antraciclina ou TTZ adjuvante para a predição de cardiotoxicidade (redução sintomática da FEVE ≥ 5 p.p. para < 55%, ou redução assintomática ≥ 10 p.p. para < 55%). Pacientes com PLR ≥ 120 apresentaram maior incidência de cardiotoxicidade (9,5 vs. 2,3%; P = 0,005), assim como maior perda de FEVE durante o tratamento (10,7 ± 7,0% vs. 2,3 ± 6,4%; P = 0,008). Paralelamente, os pacientes com esse desfecho apresentaram maiores níveis de proteína C reativa ultrasensível (PCR_{us}). Baruch et al(71) avaliaram prospectivamente 74 pacientes com câncer de mama submetidas à QT com antraciclinas (99% tendo recebido dose cumulativa de 240 mg/m² e 16 [21,6%] com TTZ associado), analisando a relação NLR e o desfecho cardiotoxicidade (redução relativa do *strain* longitudinal global [GLS] ≥ 10%). Cardiotoxicidade foi significativamente mais comum nos pacientes com NLR ≥ 2,58 durante o tratamento (50,0 vs. 20,0%, P = 0,009). Na análise multivariável, foi um preditor independente tendo um OR de 4,63 (P = 0,02), e aumento de cerca de 15% para cada ponto adicional (OR 1,15, P = 0,046) na relação.

4. JUSTIFICATIVA

A busca de biomarcadores preditores de CTRCD pré-tratamento permitiria a melhor identificação de pacientes com maior probabilidade de cardiotoxicidade, candidatos a monitoramento mais frequente da FEVE durante e após o tratamento, além de quais talvez teriam maior benefício com o uso de drogas cardioprotetoras. Os biomarcadores atualmente mais empregados (i.e., troponina e BNP) se mostram insuficientes na prática clínica para a definição do real grupo de alto risco. Da mesma forma, os escores de risco mais difundidos (Ezaz et al, HFA-ICOS TTZ e NSAPB B-31 CRS) se mostram com desempenho insatisfatório na estratificação das pacientes com maior chance de desenvolvimento de disfunção cardíaca ao longo do tratamento.

Novos biomarcadores são necessários e devem ser estudados nesse contexto. Os miRNAs cumprem boa parte dos critérios para um biomarcador ideal e existem ainda poucos estudos na literatura os avaliando como preditores de cardiotoxicidade em pacientes com câncer de mama HER-2+, podendo identificar pacientes com maior risco, representar um potencial novo alvo terapêutico na prevenção da cardiotoxicidade e, até mesmo, auxiliar no melhor entendimento da fisiopatologia da cardiotoxicidade induzida pelo TTZ, através da análise dos seus genes alvo, visto esse ainda não estar bem elucidado. Da mesma forma, o uso de marcadores inflamatórios derivados do hemograma pré-tratamento na estratificação dessas pacientes seria uma opção de baixo custo e amplamente acessível.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo geral

Analisar a associação da expressão basal de miRNAs circulantes séricos, assim como de marcadores inflamatórios derivados do hemograma, com o desenvolvimento de CTRCD em pacientes com câncer de mama inicial HER-2+ tratadas com TTZ.

5.2. Objetivos específicos

- Comparar a expressão basal dos miRNAs miR-1-3p, 20a-5p, 126-3p, 130-3p, 210-3p e let-7f-5p em pacientes com e sem CTRCD no seguimento;
- Comparar a sobrevida livre de CTRCD de acordo com a expressão basal dos miRNAs analisados;
- Descrever a ASC-ROC da expressão basal dos miRNAs analisados para a predição do desfecho CTRCD no seguimento;
- Comparar a expressão basal dos marcadores inflamatórios derivados do hemograma MLR (relação monócito/linfócito), NLR, PLR e índice de inflamação imune sistêmico (SII, i.e., NLR x plaquetas) analisados em pacientes com e sem CTRCD no seguimento;
- Comparar a sobrevida livre de CTRCD de acordo com a expressão basal dos marcadores inflamatórios derivados do hemograma analisados; e
- Descrever a ASC-ROC da expressão basal dos marcadores inflamatórios derivados do hemograma analisados para a predição do desfecho CTRCD no seguimento.

6. REFERÊNCIAS

1. Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J, Blaes A, Finet JE, Lyon AR, et al. Cardio-Oncology training: a proposal from the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a new multidisciplinary specialty. *J Card Fail.* 2016;22(6):465–71.
2. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas F. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(2):1–52.
3. Brown SA. Preventive Cardio-Oncology: the time has come. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:187.
4. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer.* 1967;20(3):333-53.
5. Ainger LE, Bushore J, Johnson WW, Ito J. Daunomycin: a cardiotoxic agent. *J Natl Med Assoc.* 1971;63(4):261-7.
6. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(26):1738–43.
7. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109(22):2749–54.
8. Hajjar LA, Costa IBS da S da, Lopes MACQ, Hoff PMG, Diz MDPE, Fonseca SMR, et al. Brazilian Cardio-oncology Guideline - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):1006–43.
9. Yu AF, Yadav NU, Lung BY, Eaton AA, Thaler HT, Hudis CA, et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(2):489–95.
10. Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open.* 2016;1(4):e000073.
11. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673–84.

12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659–72.
13. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31.
14. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724–34.
15. Burstein H. UpToDate. [citado 20 de novembro de 2018]. Adjuvant systemic therapy for HER-2positive breast cancer. Disponível em: <http://www.uptodate.com>
16. Denduluri N, Chavez-MacGregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2433–43.
17. 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.
18. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up 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.
19. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3422–8.
20. 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.
21. Lin M, Xiong W, Wang S, Li Y, Hou C, Li C, et al. The research progress of trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER-2-positive breast cancer treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:821663.
22. Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction: A “dual-hit”. *Exp Clin Cardiol*. 2011;16(3):70–4.

23. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021–8.
24. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):741–8.
25. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2328–33.
26. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1199–206.
27. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599–612.
28. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768–801.
29. 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.
30. Gibson JD, Yao R, Simmons CE, Davis MK. Trastuzumab associated left ventricular dysfunction: can we predict the need for treatment interruption and does interruption affect cardiovascular or oncologic outcomes? [abstract]. *J Card Fail*. 2017;23(8):S85.

31. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1030–7.
32. Kaboré EG, Macdonald C, Kaboré A, Didier R, Arveux P, Meda N, et al. Risk prediction models for cardiotoxicity of chemotherapy among patients with breast cancer: a systematic review. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e230569.
33. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000472.
34. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945–60.
35. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):149–63.
36. Suntheralingam S, Fan CPS, Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Amir E, Thavendiranathan P. Evaluation of risk prediction models to identify cancer therapeutics related cardiac dysfunction in women with HER2+ breast cancer. *J Clin Med Res.* 2022;11(3):847.
37. Santos GS, Pivatto Júnior F, Santos ABS, Englert EF, Mazzutti G, Costa GMO, et al. Desempenho dos escores de risco para a predição de cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico de pacientes com câncer de mama [resumo]. *Clin Biomed Res.* 2023;43(Supl):221.
38. Xiao H, Wang X, Li S, Liu Y, Cui Y, Deng X. Advances in biomarkers for detecting early cancer treatment-related cardiac dysfunction. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:753313.

39. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910–6.
40. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et al. Role of troponins I and T and n-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a Herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):878–84.
41. Yu AF, Manrique C, Pun S, Liu JE, Mara E, Fleisher M, et al. Cardiac safety of paclitaxel plus trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2016;21(4):418–24.
42. Pondé N, Bradbury I, Lambertini M, Ewer M, Campbell C, Ameels H, et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06). *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(3):631–8.
43. Sorodoc V, Sirbu O, Lionte C, Haliga RE, Stoica A, Ceasovschi A, et al. The value of troponin as a biomarker of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Life (Basel)*. 2022;12(8):1183.
44. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e014708.
45. 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.
46. 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.

47. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Liang H, Berg RL, Doi SAR. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1):291–8.
48. Mann DL. MicroRNAs and the failing heart. *N Engl J Med.* 2007;356(25):2644–5.
49. van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, Hill J, Olson EN. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science.* 2007;316(5824):575–9.
50. van Rooij E, Sutherland LB, Liu N, Williams AH, McAnally J, Gerard RD, et al. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(48):18255–60.
51. Wang J, Liew OW, Richards AM, Chen YT. Overview of microRNAs in cardiac hypertrophy, fibrosis, and apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):749.
52. van Empel VPM, Bertrand ATA, Hofstra L, Crijns HJ, Doevendans PA, De Windt LJ. Myocyte apoptosis in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2005;67(1):21–9.
53. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res.* 2012;110(3):483–95.
54. Pereira JD, Tosatti JAG, Simões R, Luizon MR, Gomes KB, Alves MT. microRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: A systematic review and pathway analysis. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110709.
55. Rigaud VOC, Ferreira LRP, Ayub-Ferreira SM, Ávila MS, Brandão SMG, Cruz FD, et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(4):6994–7002.
56. Brown C, Mantzaris M, Nicolaou E, Karanasiou G, Papageorgiou E, Curigliano G, et al. A systematic review of miRNAs as biomarkers for chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients reveals potentially clinically informative panels as well as key challenges in miRNA research. *Cardiooncology.* 2022;8(1):16.
57. Feng Q, Ren Y, Hou A, Guo J, Mao Z, Liu S, et al. MicroRNA-130a increases and predicts cardiotoxicity during adjuvant chemotherapy in human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. *J Breast Cancer.* 2021;24(2):153–63.

58. Zhang S, Wang Y, Wang Y, Peng J, Yuan C, Zhou L, et al. Serum miR-222-3p as a double-edged sword in predicting efficacy and trastuzumab-induced cardiotoxicity for HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant target therapy. *Front Oncol.* 2020;10:631.
59. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(3):203–22.
60. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J.* 2021;42(2):178–88.
61. Gargiulo P, Marzano F, Salvatore M, Basile C, Buonocore D, Parlati ALM, et al. MicroRNAs: diagnostic, prognostic and therapeutic role in heart failure-a review. *ESC Heart Fail.* 2023;10(2):753–61.
62. Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, Eriksi E, Kardasinski M, Batkai S, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nat Commun.* 2012;3:1078.
63. Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Bär C, Borchert T, et al. CDR132L improves systolic and diastolic function in a large animal model of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(2):192–201.
64. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860–7.
65. Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):824–9.
66. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking heart failure to cancer: background evidence and research perspectives. *Circulation.* 2018;138(7):735–42.
67. Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, Castiglione V, Gentile F, Saccaro LF, et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):881–90.
68. Kirkham AA, Pituskin E, Thompson RB, Mackey JR, Koshman SL, Jassal D, et al. Cardiac and cardiometabolic phenotyping of trastuzumab-mediated cardiotoxicity: a secondary analysis of the MANTICORE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(2):130–9.

69. Todorova VK, Hsu PC, Wei JY, Lopez-Candales A, Chen JZ, Su LJ, et al. Biomarkers of inflammation, hypercoagulability and endothelial injury predict early asymptomatic doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Am J Cancer Res.* 2020;10(9):2933–45.
70. Mansuroğlu C, Department of Cardiology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey. Can chemotherapy induced cardiomyopathy be detected from pretreatment platelets to lymphocytes ratio? *Eur J Ther.* 2022;27(4):256–62.
71. Baruch R, Zahler D, Zornitzki L, Arbel Y, Rozenbaum Z, Arnold JH, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio as an early sign of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with anthracycline. *Clin Cardiol.* 2023;46(3):328–35.
72. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, Sascău RA, Stătescu C. Assessment of inflammatory hematological ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and monocyte/HDL-cholesterol ratio) in acute myocardial infarction and particularities in young patients. *Int J Mol Sci.* 2023;24(18):14378.

7. ARTIGO 1

Title

Baseline expression of miRNAs in HER-2+ early breast cancer patients as a predictor of cancer therapy-related cardiac dysfunction

Running title: miRNAs in HER-2+ breast cancer patients as a predictor of CTRCD

Authors

Fernando Pivatto Júnior, MD^{1,2}; Ângela Barreto Santiago Santos, MD, PhD^{1,3};
Eduarda Foresti Englert⁴; Géris Mazzutti, MD³; Guilherme Oliveira Magalhães Costa⁴;
Marco Aurélio Lumertz Saffi, RN, PhD^{1,3}; Marina Siebert, PhD^{5,6};
Pedro Emanuel Rubini Liedke, MD^{7,8}; Vinícius Henrique Fritsch⁴; Andreia Biolo, MD, PhD^{1,3,4}

Affiliations

1. Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre-RS, Brazil
2. Internal Medicine Division
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre-RS, Brazil
3. Cardiology Division
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre-RS, Brazil
4. School of Medicine
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre-RS, Brazil
5. Unit of Laboratorial Research, Experimental Research Center
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre-RS, Brazil
6. Post-Graduate Program in Hepatology and Gastroenterology
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre-RS, Brazil
7. Oncology Division
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre-RS, Brazil
8. Clinical Research in Oncology
Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre-RS, Brazil

Category: Original article

Total word count: 2,817

Mailing address

Fernando Pivatto Júnior, MD
Serviço de Medicina Interna - Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Avenida Protásio Alves, 211, 5º Andar, Bloco C
Zip code: 90410-000. Porto Alegre, RS - Brazil
E-mail: fpivatto@gmail.com

8. ARTIGO 2



Monocyte-to-lymphocyte ratio as predictor of cancer therapy-related cardiotoxicity in patients with breast cancer: a pilot cohort study

Fernando Pivatto Júnior^{1,2} · Ângela Barreto Santiago Santos^{1,4} · Eduarda Foresti Englert³ · Géris Mazzutti^{1,4} · Guilherme Oliveira Magalhães Costa³ · Marco Aurélio Lumertz Saffi^{1,4} · Pedro Emanuel Rubini Liedke^{5,6} · Vinícius Henrique Fritsch³ · Andreia Biolo^{1,3,4}

Received: 21 March 2023 / Accepted: 8 May 2023 / Published online: 5 June 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023

Abstract

Background Elevated pre-treatment baseline inflammation has been associated with cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) in patients with breast cancer. Monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index (NLR × platelets) have emerged in clinical context as markers of disease-related inflammation.

Objectives To evaluate development of CTRCD according to pre-treatment blood inflammatory biomarkers in patients with breast cancer.

Methods Pilot cohort study including consecutive female patients ≥ 18 years with HER2-positive early breast cancer who consulted at the institution's breast oncology outpatient clinic between march/2019 and march/2022. CTRCD: absolute reduction in LVEF $> 10\%$ to below 53% (2D-echocardiogram). Survival analysis was performed using Kaplan–Meier curves, compared by the log-rank test, and discrimination ability was evaluated through AUC-ROC.

Results Forty-nine patients (53.3 ± 13.3 y) were included and followed-up for a median of 13.2 months. CTRCD was observed in 6 (12.2%) patients. Patients with high blood inflammatory biomarkers had lower CTRCD-free survival ($P < 0.050$ for all). MLR showed statistically significant AUC (0.802; $P = 0.017$). CTRCD was observed in 27.8% of patients with high MLR versus 3.2% with low MLR ($P = 0.020$); negative predictive value was 96.8% (95%CI 83.3–99.4%).

Conclusion In patients with breast cancer, elevated pre-treatment inflammatory markers were associated with increased risk of cardiotoxicity. Among these markers, MLR had good discriminatory performance and high negative predictive value. The incorporation of MLR might improve risk evaluation and selection of patients for follow-up during cancer therapy.

Keywords Inflammation · Cardiotoxicity · Breast neoplasms · Receptor · ErbB-2

✉ Fernando Pivatto Júnior
fpivatto@gmail.com

¹ Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

² Internal Medicine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

³ School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

⁴ Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

⁵ Oncology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

⁶ Clinical Research in Oncology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

Introduction

Trastuzumab treatment improved clinical outcomes in patients with breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), previously considered to have a poor prognosis [1–3]. Despite this therapeutic success, cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD) has been identified as a potentially important clinical problem [4]. CTRCD is the main cause of early interruption of trastuzumab [4], which is associated with worse oncological outcomes [5–7].

Defining the true high-risk group for CTRCD would allow for a better allocation of resources to strategies aimed to early diagnosis and risk stratification, such as more frequent echocardiographic evaluation, use of global

9. CONCLUSÕES

Neste estudo de pacientes com câncer de mama HER-2+ inicial, a expressão elevada dos miRNAs circulantes séricos estudados antes de iniciar o TTZ foi capaz de prever menor sobrevida livre de CTRCD. Como foram observados níveis elevados de miR-126-3p e 130-3p em todos os pacientes com CTRCD, esses miRNAs parecem ter potencial para identificar pacientes de alto risco para o desenvolvimento de cardiotoxicidade.

Da mesma forma, os biomarcadores inflamatórios derivados do hemograma pré-tratamento elevados analisados estiveram associados a um risco aumentado de CTRCD. Dentre esses marcadores, a MLR apresentou bom desempenho discriminatório e alto valor preditivo negativo.

10. OUTRAS COLABORAÇÕES

Right Ventricular Dysfunction in the Cancer Patient

Marina Macedo Kuenzer Bond,^{1,2,3} Fernando Pivatto Júnior,^{4,5} Andreia Biolo^{4,6,7}

Centro Paulista de Oncologia – Grupo Oncoclínicas,¹ São Paulo, SP – Brazil

Hospital do Coração (HCOR),² São Paulo, SP – Brazil

Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA),³ São Paulo, SP – Brazil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA),⁴ Porto Alegre, RS – Brazil

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁵ Porto Alegre, RS – Brazil

Hospital Moinhos de Vento,⁶ Porto Alegre, RS – Brazil

Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),⁷ Porto Alegre, RS – Brazil

Abstract

Right ventricular dysfunction (RVD) is present in several clinical conditions, and its clinical impact and prognosis in cardiology has been more studied in recent years. In oncology, some studies have tried to determine the role of RVD in cardiotoxicity caused by some therapies including anthracyclines, trastuzumab, cyclophosphamide and dasatinib. In the present study, we made a literature review on the subject, trying to highlight the challenges for the coming years.

Introduction

The assessment of the right ventricle (RV) can be challenging due to its anatomical and functional features. Recently, more attention has been paid to the understanding of conditions that affect the RV, either alone or in combination with the left ventricle (LV), their clinical and prognostic impact, and to interventions that may reduce their clinical effects.

Cardio-oncology is a growing field with well-defined strategies for the detection, follow-up and prevention of cancer treatment-related cardiotoxicity. However, the RV is little mentioned in most guidelines that address cardiotoxicity. Recently, several studies have tried to establish the prevalence and the impact of right ventricular dysfunction (RVD) in this context. In this paper, we will discuss some fundamental aspects of the mechanisms, clinical manifestations, and therapeutic approach of RVD, and summarize the main findings from studies evaluating the RV, either alone or in combination with the LV, in the context of cardiotoxicity. The prevalence, clinical impact and diagnostic methods to identify the involvement of the RV will be reviewed as well as the challenges that still exist in this scenario that has received growing attention in the last years.

Keywords

Right Heart Failure; Cardiotoxicity; Cardio-Oncology; Cardiac Dysfunction

Mailing Address: Marina Macedo Kuenzer Bond •

Rua Bento de Andrade, 346. Postal Code 04503-001, Jardim Paulista, São Paulo, SP - Brazil

E-mail: mmkbond@gmail.com

Manuscript received January 25, 2023, revised manuscript February 06, 2023, accepted February 17, 2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230007>

Right ventricular dysfunction

The increase in right ventricular afterload is the main pathophysiological mechanism of RVD, which may be caused by cardiac, pulmonary, and other diseases. Cardiac diseases of various etiologies have been related to RVD, including ischemic disease (myocardial infarction), myocarditis, takotsubo cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, amyloidosis, Chagas disease, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (in which right ventricular myocardium is replaced by fibro-adipose tissue), Uhl's anomaly (which involves aplasia or hypoplasia of most of the right ventricular myocardium), Ebstein's anomaly (defined as apical displacement of the septal and posterior tricuspid leaflets, which induces severe tricuspid regurgitation), and congenital disease (Fallot, atrial septal defect with left-to-right shunt or pulmonary regurgitation). These encompass conditions that affect the RV only, others that affect predominantly the RV and also the LV in more severe cases, and others that affect both ventricles. Other causes of RVD include pulmonary thromboembolism, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary arterial hypertension (PAH), obesity, and sleep apnea.¹

Clinical signs of RVD result mainly from systemic congestion (lower limb edema, jugular turgescence, congestive hepatopathy, ascites, edematous bowel loops). In severe cases, the right heart dilates and, due to interventricular dependence, can compromise left ventricular filling, reducing the performance of the LV and causing low cardiac output. The diagnosis is based on clinical history, physical examination and complementary tests, including electrocardiography (ECG) with axis deviation to the right, and signs of right ventricular hypertrophy, echocardiogram (ECHO), which is an easily accessible tool that provides important information, including assessment of right ventricular function by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and signs of venous congestion, and cardiac magnetic resonance (CMR), which is the best method for evaluation of right ventricular function and etiological definition.²

The crucial role of the right ventricular function in establishing the prognosis in several diseases has been increasingly recognized. In general, RVD is associated with poor clinical outcomes, regardless of the underlying mechanism. Patients with heart failure (HF) and reduced left or right ventricular ejection fraction had an increased risk of mortality, urgent transplantation or urgent assist device placement compared to those without RVD.³

The initial evaluation of patients with RVD aims to assess the clinical severity and identify the causes of right ventricular failure, focusing on those that require specific therapy. The management of acute insufficiency of the RV requires not only the understanding of anatomical and physiological particularities of the RV, but also the rapid identification and treatment of underlying causes and related pathophysiological disorders.^{4,5}

The objectives of RVD treatment include reduction of RV afterload, optimization of RV preload and possibly improvement of right ventricular contractility.⁶ However, current evidence indicate that right ventricular afterload reduction is the most appropriate approach, especially in the scenario of PAH.⁷

Afterload reduction

Adaptive changes favor vasoconstriction, thrombosis and proliferation of endothelial cells in PAH, contributing to increased peripheral vascular resistance (PVR) and right ventricular afterload, disadaptive hypertrophy, and eventually RVD. Advances in the pharmacotherapy in the last two decades increased mean survival time from 2.8 years to approximately eight years after the diagnosis. Aiming to augment arterial vasodilation and inhibit platelet aggregation to reduce PVR, the treatment includes: (a) oxygen administration as appropriate, since hypoxemia increases pulmonary vasoconstriction; (b) prostacyclin agonists (epoprostenol, treprostinil, iloprost, selexipag); (c) endothelin receptor antagonist (endothelin 1, bosentan, ambrisentan, macitentan); (d) increase of nitric oxide production (sildenafil, tadalafil, riociguat); (e) calcium channel blockers (anlodipine, levamlodipine, nimodipine); (f) combined therapy.⁸ In the randomized study AMBITION, the efficacy of the combination therapy with ambrisentan and tadalafil was evaluated in 605 patients, and compared with their use as monotherapy; there was a 50% reduction in the primary end point (death, hospitalizations for PAH, disease progression, unsatisfactory response to therapy) ($p < 0.001$), and improvement in exercise capacity ($p < 0.001$).⁹ Based on results from this trial, the European Cardiology Society and the European Respiratory Society recommend the combination of ambrisentan and tadalafil as initial therapy for patients with PAH and symptoms class I or II (WHO (class I recommendation, level of evidence B. In addition, the guidelines recommend intravenous prostacyclin in functional class II patients with rapid disease progression or poor prognosis and functional class IV patients.¹⁰

Afterload optimization

RVD is frequently associated with increased overload, leading to dilation of the RV, tricuspid regurgitation, and congestion. In more severe cases, interventricular septal deviation may be seen towards the RV, with consequent reduction of left ventricular filling and low cardiac output. Therefore, optimization of blood volume to prevent right ventricular dilation is crucial and achieved by non-pharmacological measures (fluid and salt restriction) and diuretics, although there are no randomized study evaluating the benefit, type or dose of diuretics in the management of

RVD.⁸ High doses of loop diuretics (e.g. furosemide) are usually required, mainly due to concomitant neurohormonal activation, diuretic resistance and impaired absorption of medications related to visceral edema. Combined therapy of loop diuretics plus thiazide diuretics, aldosterone antagonist and/or acetazolamide may be needed. A common mistake is to believe that most patients with RVD are preload-dependent and should be treated with volume supplementation to promote elevated right ventricular filling and an ideal cardiac output; conversely, most clinical exacerbations are caused by right ventricular volume overload that causes systemic venous congestion, that may lead to cardiorenal syndrome and cardiac output reduction.⁶

Contractility increase

Contractility can be increased by inotropic agents or circulatory assist devices. Inotropic therapy is indicated for patients with acute HF and reduced cardiac output. However, there are no studies investigating the efficacy of chronic inotropic therapy in right HF. Potentially beneficial inotropic agents include milrinone, levosimendan and dobutamine. Apart from an acute case of HF decompensation with low cardiac output, inotropes should be avoided in patients with right HF due to limited evidence of benefit and associations with increased mortality. Right ventricular assist devices are mechanical pumps that take over the right ventricular function and are used in refractory cases. Examples of these devices include Thoratec PVAD (Thoratec, Pleasanton, CA) and Impella RP (Abiomed, Danvers, MA) approved for temporary support of the RV for two weeks, and CentriMag up to four weeks. Thirty-day and one-year survival after implantation of CentriMag was 72,1% e 54,6%, respectively, in a retrospective study with 55 patients. Cardiac transplant, however, remain the definite therapy for refractory right ventricular failure.⁸

Right ventricular dysfunction in cancer patient

Cardio-oncology is an emerging area in cardiology aimed at protecting the cardiovascular system, reducing mortality, and improving the quality of life of cancer patients, and enabling them to receive the best treatment available without interruptions. Although position statements and guidelines on prevention and management of cancer-related and treatment-related cardiotoxicity address mainly the LV, the involvement of the RV has been a subject of intense research recently. Since the prognostic role of the structure and function of the RV has been proved in several cardiovascular conditions, such as HF, coronary artery disease, pulmonary hypertension and hypertrophic cardiomyopathy, the assessment of the RV in oncologic patients has gained space.⁴

Radiotherapy (RT) to the chest area can damage the heart in a dose-dependent manner.¹¹ Evidence has shown that high-dose RT ($> 30\text{Gy}$), combined with chemotherapy, may induce fibrosis and narrowing of right ventricular myocardium at long term.¹² Other potential pathophysiological mechanisms that could explain right ventricular remodeling include microvascular and macrovascular ischemia, accelerated atherosclerosis, and oxidative stress.⁴

Some anticancer drugs are known to cause PAH (e.g. dasatinib) and/or RVD (anthracyclines, trastuzumab, cyclophosphamide, and dasatinib).¹³ We will now review important aspects and studies focusing on the effects of these interventions on the RV and their diagnosis.

Anthracyclines and Trastuzumab

Recent studies have shown structural changes and reduced right ventricular function during cancer treatment, especially with anthracyclines and trastuzumab.¹⁴ Currently no guideline explicitly incorporates right ventricular parameters into the definitions of cancer therapy-related cardiac dysfunction (CTRCD).¹⁵

Although the mechanisms of right ventricular remodeling induced by chemotherapy have not been elucidated, the direct destructive effect of chemotherapy on the myocardium, oxidative stress, endothelial dysfunction and the negative impact of pulmonary circulation seem to significantly contribute to right ventricular failure.¹⁶ The higher sensitivity of the RV to cancer therapy-related cardiotoxicity may be explained by the thinner structure of this ventricle, with fewer myofibrils.¹⁷

Most studies with analysis of the RV in cardio-oncology have involved breast cancer patients and childhood cancer survivors.⁴ Evidence has suggested that the RV is affected as frequently as the LV,⁴ and even earlier in some situations.¹⁸ To confirm the possibility of assessing the RV to early detect subclinical cardiotoxicity and to define its criteria, larger studies, preferably multicentric ones, are still warranted.¹⁸

CMR and echocardiography are the techniques of choice to evaluate right ventricular systolic function in cancer patients.¹⁶ CMR is the gold standard to assess right ventricular diameter and function.⁴ There are few studies, with a limited number of patients, regarding right ventricular function following chemotherapy, but all studies agree that its ejection fraction reduces with anthracyclines in adults who had survived childhood cancer,^{19,20} and with anthracyclines²¹ and trastuzumab^{4,22} in breast cancer patients.

An accurate evaluation of the RV by conventional echocardiography is still challenging.¹⁸ Right ventricular shape and geometry limit the capacity of conventional echocardiographic indexes like right ventricular ejection fraction, fractional area change (FAC), and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), to reliably detect subtle changes in right ventricular systolic function in cancer patients.⁴

Right ventricular strain seems to be a reliable, robust and easy-to-use indicator in cardio-oncology.⁴ Right ventricular global longitudinal strain (RVGLS) is the only index of systolic performance with consistent and homogenous data in oncological patients,⁴ and apparently a better indicator of right ventricular function than the right ventricular free wall longitudinal strain (RVFWLS).⁴ Shi et al.¹¹ recently published a systematic review and meta-analysis of 21 studies including 1355 patients, evaluating the RV by echocardiography at the beginning of treatment and follow-up of cancer patients who underwent chemotherapy

and/or radiotherapy. The authors found an increase in pulmonary artery systolic pressure (PASP), as well as reductions in TAPSE, S', RVGLS and RVFWLS.¹¹

Further studies are needed to determine the prognostic value of the assessment of the RV in oncologic patients.²³ In breast cancer patients receiving epirubicin, the decrease in the RVFWLS was significantly correlated with the development of dyspnea, regardless of systolic and diastolic function in both ventricles.²⁴ In patients with stage III non-small cell lung cancer receiving concurrent chemoradiotherapy, baseline RVFWLS and its variation was an independent predictor of all-cause mortality.²⁵

Desatinib

Desatinib is an oral tyrosine kinase inhibitor approved as a first-line treatment in patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia. It induces endothelial cell damage, oxidative stress, and changes the proportion between proliferation and antiproliferation of the endothelial and pulmonary arterial smooth muscle cells, which leads to higher susceptibility to pulmonary hypertension.¹⁶ In the DASISION (DASatinib versus Imatinib Study in treatment-Naïve chronic myeloid leukemia patients), 5.4% of patients randomized to dasatinib were diagnosed with PAH, as compared with 0.4% in those randomized to imatinib.²⁶

Symptoms of PAH are nonspecific, like dyspnea and fatigue. In more advanced stages, signs and symptoms of right HF may emerge. Echocardiography is the first choice to assess the risk of PAH in patients with suggestive symptoms and/or signs during cancer treatment. In patients with chronic myeloid leukemia treated with drugs that potentially cause PAH, treatment should be discontinued in case of signs suggestive of PAH (peak tricuspid regurgitation velocity > 3.4 m/s, corresponding to a pulmonary artery systolic pressure \geq 50 mmHg) until the diagnosis is confirmed or ruled out by right heart catheterization.²⁷ Most patients have clinical and functional improvement after dasatinib discontinuation.¹⁶

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide is an alkylating agent that interferes with DNA replication.¹⁶ The metabolism of cyclophosphamide in the lungs is partially responsible for its pulmonary toxicity. Evidence suggests that cyclophosphamide and its metabolites cause peroxidation of cell membrane lipids.²⁸

A systematic review of the role of alkylating agents in the development of pulmonary hypertension, published in 2015 established that these compounds, including cyclophosphamide, are a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. In experimental models, cyclophosphamide exposure leads to venous remodeling, which, in turn, leads to the development of pulmonary hypertension.²⁹ Pulmonary veno-occlusive disease is extremely rare, with an incidence of 0.1-0.2 cases per million per year, and difficult to be differentiated from PAH. The gold-standard for the diagnosis of PAH, as previously mentioned, is right heart catheterization.²⁸

Challenges and perspectives

Although the role of the RV in the development of cardiovascular diseases has been increasingly recognized, the best diagnostic and therapeutical approach in cardio-oncology has been poorly defined. Important challenges need to be addressed, as listed in Chart 1, including: definition of RVD in the context of cardiotoxicity, selection of the most appropriate method for its correct diagnosis, prognostic impact of RVD (either alone or in conjunction with the LC), and identification of specific therapies to prevent, attenuate and even reverse RVD associated with cancer therapy-induced cardiotoxicity.

The development and availability of diagnostic tools, as the use of strain echocardiography and wider use of CMR, opens the way to a better assessment of the RV. Cardio-oncology and new multicentric studies must include them to promote the understanding of the real impact of the RV and the development of interventions in cardiovascular care of oncologic patients.

Author Contributions

Writing of the manuscript and Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Bond MMK, Pivatto Júnior F, Biolo A

Potential conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of funding

There were no external funding sources for this study.

Study association

This study is not associated with any thesis or dissertation work.

Ethics approval and consent to participate

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Chart 1 – Challenges related to right ventricular dysfunction (RVD) in the cancer patient

- The condition is poorly recognized, but highly prevalent and even prior to left ventricular dysfunction;
- Diagnosis: diagnostic methods (strain, cardiac magnetic resonance) should be validated;
- Prognostic impact: multicentric studies, to assess the role of the right ventricle alone;
- Detection, interventions, and follow-up: not defined yet

References

1. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev.* 2019;5(3):140-6. doi: 10.15420/cfr.2019.15.2.
2. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(20):e578-e622. doi: 10.1161/CIR.0000000000000560.
3. Palazzuoli A, Ruocco G. Right Heart Score for Predicting Outcome in PAH: Is It All Inclusive? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(5):628-30. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.015.
4. Keramida K, Farmakis D. Right Ventricular Involvement in Cancer Therapy-Related Cardiotoxicity: The Emerging Role of Strain Echocardiography. *Heart Fail Rev.* 2021;26(5):1189-93. doi: 10.1007/s10741-020-09938-8.
5. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary Management of Acute Right Ventricular Failure: A Statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226-41. doi: 10.1002/ejhf.478.
6. Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, Attanasio U, Badagliacca R, Correale M, et al. Right Ventricular Failure in Left Heart Disease: From Pathophysiology to Clinical Manifestations and Prognosis. *Heart Fail Rev.* 2022;1-10. doi: 10.1007/s10741-022-10282-2.
7. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS, et al. Medical and Surgical Treatment of Acute Right Ventricular Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1435-46. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.046.
8. Chizinga M, Fares WH. Chronic Right Heart Failure: Expanding Prevalence and Challenges in Outpatient Management. *Heart Fail Clin.* 2018;14(3):413-23. doi: 10.1016/j.hfc.2018.03.007.
9. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(9):834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1413687.
10. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
11. Shi X, Wang Y, Zhou J. Mechanical Property Evaluation of the Right Ventricular Myocardium in Cancer Patients with Chemotherapy by Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Cancer Res.* 2022;11(5):1122-40. doi: 10.21037/tcr-21-2324.
12. Murbraech K, Holte E, Broch K, Smeland KB, Holte H, Rösner A, et al. Impaired Right Ventricular Function in Long-Term Lymphoma Survivors. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(6):528-36. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.014.

13. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of Cardiovascular Imaging in Cancer Patients Receiving Cardiotoxic Therapies: A Position Statement on Behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504-24. doi: 10.1002/ejhf.1957.
14. Mazzutti G, Pivatto F Jr, Costa GOM, Foppa M, Biolo A, Santos ABS. Right Ventricular Function During Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021. doi: 10.1007/s10554-021-02470-2.
15. Leong DP, Lenihan DJ. Clinical Practice Guidelines in Cardio-Oncology. *Heart Fail Clin.* 2022;18(3):489-501. doi: 10.1016/j.hfc.2022.02.002.
16. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, Venneri L, Danylenko O. The Influence of Chemotherapy on the Right Ventricle: Did we Forget Something? *Clin Cardiol.* 2017;40(7):437-43. doi: 10.1002/clc.22672.
17. 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.246.
18. Sumin AN. Evaluating Right Ventricular Function to Reveal Cancer Therapy Cardiotoxicity. *Russian Open Med J.* 2021;10(3):1-5. doi: 10.15275/rusomj.2021.0309.
19. Ylänen K, Poutanen T, Savikurki-Heikkilä P, Rinta-Kiikka I, Eerola A, Vetenranta K. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of the Late Effects of Anthracyclines Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(14):1539-47. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.019.
20. Oberholzer K, Kunz RP, Dittrich M, Thelen M. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Cardiac MRI after Treatment for Childhood Cancer. *Rofo.* 2004;176(9):1245-50. doi: 10.1055/s-2004-813416.
21. Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, Drobni ZD, Costa FO, Dertkigil SSJ, et al. Cardiac Magnetic Resonance Assessment of Right Ventricular Remodeling after Anthracycline Therapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y.
22. Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, Dhir V, Chan KK, Haq R, et al. Longitudinal Assessment of Right Ventricular Structure and Function by Cardiovascular Magnetic Resonance in Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: A Prospective Observational Study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):44. doi: 10.1186/s12968-017-0356-4.
23. Baat EC, Naaktgeboren WR, Leiner T, Teske AJ, Habets J, Grotenhuis HB. Update in Imaging of Cancer Therapy-Related Cardiac Toxicity in Adults. *Open Heart.* 2021;8(1):e001506. doi: 10.1136/openhrt-2020-001506.
24. Chang WT, Shih JY, Feng YH, Chiang CY, Kuo YH, Chen WY, et al. The Early Predictive Value of Right Ventricular Strain in Epirubicin-Induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32(5):550-9. doi: 10.6515/acs20151023a.
25. Chen L, Huang J, Wu W, Ta S, Xie X. The Impact of Right Ventricular Function on Prognosis in Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer after Concurrent Chemoradiotherapy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(6):1009-17. doi: 10.1007/s10554-019-01590-0.
26. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-40. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899
27. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
28. Javed A, Medina Y, Bux A, Sahra S, Rojas-Marte G. Rare Case of Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Secondary to Cyclophosphamide and Doxorubicin Chemotherapy. *Cureus.* 2022;14(6):e26207. doi: 10.7759/cureus.26207.
29. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais MC, Dormüller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-Induced Pulmonary Hypertension: Role of Alkylating Agents. *Am J Pathol.* 2015;185(2):356-71. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.10.021.





Right ventricular function during trastuzumab therapy for breast cancer

Géris Mazzutti^{1,2} · Fernando Pivatto Júnior² · Guilherme Oliveira Magalhães Costa³ · Murilo Foppa^{1,2} · Andreia Biolo^{1,2,3} · Angela Barreto Santiago Santos^{1,2}

Received: 27 July 2021 / Accepted: 6 November 2021 / Published online: 16 November 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2021

Abstract

Cardiotoxicity (CDT) is the main adverse effect related to trastuzumab (TTZ). The role of the right ventricle (RV) in this context is not clear. We aimed to evaluate the longitudinal changes in RV function during TTZ therapy and to determine RV function changes associated with subclinical CDT. Breast cancer patients underwent echocardiograms at the beginning of TTZ treatment (Exam 1) and every 3 months during the first year (Exams 2, 3, and 4). Subclinical CDT was defined as $\geq 12\%$ relative reduction of left ventricle global longitudinal strain (LV GLS). Twenty-five women (52.1 ± 13.1 y-o) were included. We found a decrease in LV ejection fraction between the first and fourth exams (Ex1: $64.1\% \pm 4.9$ vs Ex4: $60.9\% \pm 4.9$, $p=0.003$) and the LV GLS gradually decreased during follow-up (Ex1: $-20.6\% \pm 2.0$; Ex2: $-19.4\% \pm 2.1$; Ex3: $-19.2\% \pm 1.8$; Ex4: $-19.0\% \pm 2.1$, all $p<0.05$). RV GLS changed from baseline to 3 month and to 6 month (Ex1: $-23.9\% \pm 1.6$; Ex2: $-22.5\% \pm 2.1$; Ex3: $-22.5\% \pm 2.3$, all $p<0.05$), and the RV Fractional Area Change was lower in the third exam (Ex1: $44.3\% \pm 6.6$ vs Ex3: $39.9\% \pm 6.0$, $p=0.004$). We found subclinical CDT in 13 patients (52%); worsening in RV parameters did not differ between those with and without subclinical CDT. In this sample, the RV function decreased during TTZ therapy and the decrease was not associated to the observed LV cardiotoxicity.

Keywords Breast cancer · Cardiotoxicity · Trastuzumab · Myocardial strain · Right ventricular

Abbreviations

ASE	American Society of Echocardiography
CDRCT	Cardiac dysfunction related to cancer treatment
GLS	Global longitudinal strain
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2
LVEF	Left ventricular ejection fraction
LV	Left ventricular
SD	Standard deviation

TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
RV	Right ventricle
RV FAC	Right ventricle fractional area change
eGRF	Estimated glomerular filtration rate
ACEI/ARB	Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers

Introduction

The number of cancer treatment survivors is increasing over the past few decades [1]. Adverse cardiovascular effects during and after chemotherapy are revealed to be one of the biggest challenges of cancer patients treatment due to the possibility of compromising the optimal oncological therapy, and by the association with permanent cardiovascular damage and mortality [2]. The spectrum of cardiotoxicity involves from transient and asymptomatic cardiac changes, to permanent structural damage and heart failure [3]. Traditional chemotherapy drugs, as anthracyclines, and new treatments, as target therapies and immunotherapies, are related to cardiotoxicity. [2, 3] Trastuzumab, a monoclonal antibody

✉ Géris Mazzutti
gmazzutti@hcpa.edu.br

¹ Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350, Room 2061, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil

² Post-Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

³ Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

