

Níveis de troponina I segundo a classificação molecular do tumor em mulheres com câncer de mama sob uso de doxorubicina

Troponin I levels according to molecular classification of tumor in women with breast cancer under doxorubicine treatment

DOI:10.34119/bjhrv5n2-302

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

Ricardo Simões

Doutor em Análises Clínicas e Toxicológicas

Instituição: Faculdade de Farmácia - UFMG

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275 - Centro - Belo Horizonte - MG

CEP: 30130-110

E-mail: rsimoes@cardiol.br/ ricardo.simoes@feluma.org.br

Jéssica Diniz Pereira

Graduação - Faculdade de Farmácia

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha – CEP: 31270-901

Belo Horizonte - MG

E-mail: jessicadinizpereira@hotmail.com

Angélica Navarro de Oliveira

Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade Ciências Médicas - Minas Gerais

Instituição: Instituto de Hipertensão de Belo Horizonte

Endereço: Avenida do Contorno, 3915 - São Lucas-Belo Horizonte - Minas Gerais

Heloísa Helena Marques Oliveira

Mestre em Bioquímica e Imunologia

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Rua Conde Pereira Carneiro, 80 - Gameleira, CEP:30510-010

Belo Horizonte - MG

E-mail: heloisa.marques@funed.mg.gov.br

Cintia Esteves Soares

Graduada em Enfermagem

Instituição: Hospital Alberto Cavalcanti - FHEMIG

Endereço: Rua:Camilo de Brito, 636-Padre Eustáquio,CEP: 30730-540-Belo Horizonte - MG

E-mail: esteves.cintia@yahoo.com.br

Adriano de Paula Sabino

Doutor em Ciências Farmacêuticas

Instituição:Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha – CEP: 31270-901-Belo Horizonte - MG

E-mail: adriansabin@ufmg.br

Luciana Maria Silva

Doutora em Biologia Celular

Instituição :Universidade Federal de Minas Gerais-FUNED - Fundação Ezequiel Dias

Endereço: Rua Conde Pereira Carneiro, 80 - Gameleira, CEP: 30510-010

Belo Horizonte - MG

E-mail: lucianam.maria.silva@gmail.com

Karina Braga Gomes

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha – CEP: 31270-901-Belo Horizonte - MG

E-mail: karinabgb@gmail.com

RESUMO

Justificativa: Doenças cardiovasculares e câncer são causas frequentes de óbitos e a sua associação é cada vez mais comum, em função da possibilidade de cardiotoxicidade induzida pelos quimioterápicos. Objetivo: avaliar os níveis de troponina cardíaca I (cTnI) como marcador de cardiotoxicidade em mulheres com câncer de mama sob uso de doxorrubicina (DOXO), segundo a classificação molecular do tumor. Métodos: Foram investigadas 80 mulheres, cujas amostras foram colhidas antes (T0) e imediatamente após o último ciclo de terapia com DOXO (T1). As mulheres foram divididas em três grupos segundo a classificação molecular do tumor: receptor hormonal positivo (grupo 1, n= 25), HER2 positivo (2, n= 34) e triplo negativo (3, n= 20). As análises estatísticas foram realizadas em programa SPSS versão 17. Resultados: Quando comparados os níveis de cTnI no tempo T0 entre os grupos, foi observada diferença significativa entre os grupos 1 e 2, sendo níveis de cTnI maiores no grupo 1 ($p=0,006$). Não houve diferença significativa nos níveis de cTnI no tempo T1 entre os grupos ($p>0,05$). Quando comparados os tempos T0 e T1 dentro de cada grupo, foi observado um aumento dos níveis de cTnI em T1, independentemente da classificação molecular. Conclusões: Os resultados sugerem que os níveis de cTnI aumentam em todos os grupos, independentemente do tipo molecular do tumor, após o fim do tratamento com DOXO. Porém, mulheres com tumor receptor hormonal positivo possuem maiores níveis de cTnI antes do tratamento e, dessa maneira, apresentam maior risco para complicações cardiovasculares.

Palavra-chave: câncer de mama, troponina, cardiotoxicidade, doxorrubicina.

ABSTRACT

Backgrounds: Cardiovascular diseases and cancer are frequent causes of death and their association is common due to cardiotoxicity caused by chemotherapy. Objectives: to evaluate cardiac troponin I (cTnI) levels as a biomarker of cardiotoxicity in women with breast cancer using doxorubicin (DOXO), according to the molecular classification of the tumor. Methods: We investigated 80 women whose samples were collected before (T0) and immediately after the last cycle of DOXO therapy (T1). The population was divided into three groups according to the molecular classification of the tumor: hormone receptor positive (group 1, n = 25), HER2 positive (group 2, n = 34) and triple negative (group 3, n = 20). Statistical analyzes were performed using SPSS version 17 software. Results: When comparing cTnI levels at time T0, a significant difference was observed between groups 1 and 2, with higher cTnI levels in the group 1 ($p = 0.006$). There was no significant difference in cTnI levels at T1 time between the groups ($p > 0.05$). When comparing T0 and T1 within each group, an increase in T1 cTnI levels was observed, regardless of molecular classification. Conclusions: The results suggest that cTnI levels increase in all groups, independently of tumor molecular type, after the end of DOXO

treatment. However, the data indicate that women with hormone receptor-positive tumors have higher cTnI levels before treatment, and consequently present a higher risk for cardiovascular complications.

Keywords: breast cancer, troponin, cardiotoxicity, doxorubicin.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) e as neoplasias malignas são algumas das principais causas de óbito na população mundial [1]. A associação entre elas é cada vez mais frequente em decorrência da terapêutica oncológica que expõe os pacientes aos fatores de risco cardiovascular, pelo fato de que a quimioterapia (QT) apresenta um alto potencial de cardiotoxicidade [2]. O desenvolvimento dessa complicação pode determinar a interrupção da QT e alterar o curso terapêutico do câncer [3].

O câncer de mama caracteriza-se por uma doença heterogênea com relação à apresentação clínica e morfológica. O seu tratamento com esquemas terapêuticos usando as antraciclinas, em especial a doxorubicina (DOXO), um dos quimioterápicos mais utilizados para este fim, está associado ao risco de cardiotoxicidade em até 25% dos pacientes, com mortalidade em 1 a 4% dos casos [3,4].

Os biomarcadores cardioespecíficos têm mostrado ser ferramentas úteis na identificação precoce da lesão cardíaca durante a QT e o seguimento dos pacientes oncológicos [3,5]. As troponinas cardíacas (cTn), representadas pela cTnI e cTnT, mostram-se marcadores sensíveis e específicos de injúria miocárdica nos pacientes em uso de quimioterápicos cardiotoxícos, podendo predizer o desenvolvimento de disfunção do ventrículo esquerdo [6].

O presente estudo objetivou avaliar os níveis de cTnI em mulheres com câncer de mama, submetidas ao tratamento com DOXO, segundo a classificação histológica / imunohistoquímica do tumor.

2 MÉTODOS

Este estudo de coorte prospectivo de um único centro incluiu 80 pacientes com idade média de $50,9 \pm 11,7$ anos, com câncer de mama, que compareceram, de junho de 2015 a junho de 2018, à um Hospital Público em Minas Gerais (Belo Horizonte, Brasil). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (n. 38538714.20000.5149) e pelo Comitê de Ética da FHEMIG (n. 54376216.0.0000.5119), de acordo com a Declaração da

Associação Médica Mundial de Helsinque. Todos os participantes assinaram, previamente, o termo de consentimento informado.

Foram consideradas elegíveis as mulheres com o mesmo tratamento padrão de antraciclina (DOXO) associada, ou não, ao trastuzumabe. As amostras laboratoriais foram coletadas antes (exame inicial - T0) e imediatamente após o último ciclo de terapia com DOXO (pós-quimioterapia - T1). Não foram incluídas aquelas com história prévia de quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT); avaliação na pré-QT indicando doença cardíaca; disfunção hepática ou renal de moderada a grave; doenças cérebro degenerativas que requeriam ação de cuidadores; gestantes.

A classificação molecular do tumor, com base na imunohistoquímica, obtida a partir dos prontuários, seguiram a seguinte distribuição: luminal ou receptor hormonal (receptor de estrogênio - RE ou progesterona - RP) positivo e *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2* (HER2) negativo (grupo 1); HER2 positivo (grupo 2), e triplo negativo (RE/RP e HER2 negativos) (grupo 3).

Os níveis de cTnI foram obtidos por luminescência utilizando-se o kit cTnI ES VITROS, com leitura realizada em Sistema de Imunodiagnóstico VITROS 3600® (Ortho-Clinical Diagnostic, Buckinghamshire, United Kingdom).

A análise estatística foi feita no programa SPSS v.17. A normalidade dos dados foi testada pelo método de Shapiro-Wilk. A comparação de média (expresso com \pm desvio padrão) entre os três grupos foi feita utilizando-se o teste de ANOVA, seguido de LSD *post-hoc* para as variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal, e o método não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Mann-Whitney com correção de Bonferroni, foi utilizado para identificação da diferença entre as medianas (expresso como intervalo interquartil) entre os três grupos. Foram consideradas diferenças significativas valores de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Os dados clínicos e demográficos obtidos antes do início do tratamento com QT são apresentados na Tabela 1. A dose total ajustada analisada pela mediana de DOXO foi de 379,3 (62,0) mg / m², com um intervalo mínimo de 168 mg / m² e máximo de 528 mg / m². A classificação histológica do tumor foi: carcinoma ductal invasivo, n = 72 (90,0%); carcinoma lobular, n = 6 (7,5%); e tipos especiais, n = 2 (2,5%), dos quais um tipo leiomiossarcoma e um tipo papilar. Com relação à presença de receptores hormonais, 39 (49,4%) pacientes foram positivos para receptor de estrogênio (RE), 28 (35,4%) pacientes foram positivos para receptores de progesterona (PR), 34 (43,0%) pacientes apresentaram (HER2) positivo.

Agrupando as pacientes, 26 (32,0%) apresentaram RE/RP positivo e HER2 negativo (grupo 1), 34 (43,0%) foram HER2 positivo (grupo 2), e 20 (25,0%) foram triplo negativo (grupo 3). Em relação aos fatores de risco cardiovascular investigados, a hipertensão mostrava-se presente em 34 (42,5%) pacientes, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em 9 (11,3%).

Não foi observada diferença significativa entre a média de idade, dose da DOXO administrada, frequência de diabetes/hipertensão ou tipo histológico entre os três grupos ($p>0,05$).

De toda a população estudada 23 pacientes com HER2 positivo também foram submetidas à QT com trastuzumabe. No entanto, este tratamento não mostrou correlação com os níveis de cTnI ($p>0,05$).

Os níveis de cTnI foram comparados entre os três grupos no tempo T0, sendo observados maiores níveis no grupo 1 [média = $0,018 \pm 0,023$] comparados ao grupo 2 [$0,012 \pm 0,001$, $p=0,006$], mas não foi observada diferença significativa nos grupos 1 e 3 [$0,0184 \pm 0,025$, $p=0,325$] ou os grupos 2 e 3 ($p=0,275$) (Figura 1).

Na comparação entre os três grupos, no tempo T1, foi encontrado: grupo 1 – média = $0,019 \pm 0,010$; grupo 2 – $0,016 \pm 0,008$; grupo 3 – $0,047 \pm 0,054$, mas não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,293$).

Os níveis de cTnI foram comparados entre os tempos T0 e T1 dentro de cada grupo. Foi observada diferença significativa em todos os grupos, sendo os níveis de cTnI maiores no tempo T1 (após QT) comparados aos níveis em T0 (pré-QT) (grupo 1: $p=0,033$; grupo 2: $p<0,001$; grupo 3: $p=0,002$). A maior diferença nos níveis médios de cTnI entre os tempos T1 – T0 foi observada no grupo 3 (Figura 2).

4 DISCUSSÃO

A classificação molecular, ao exame imunohistoquímico, seguiu os achados demográficos mundiais (7). Mulheres com o subtipo molecular triplo negativo, o qual representa aproximadamente 15%-20% de todos os diagnósticos, sendo caracterizado por uma história natural agressiva e pior prognóstico, apresentaram maior diferença entre os níveis médios de cTnI entre os tempos T0 e T1, embora em todos os grupos tenha ocorrido um aumento significativo de cTnI após a QT, sugerindo um efeito cardiotoxico da DOXO, independentemente do tipo de tumor [8].

A cTnI é um importante biomarcador com indicação no diagnóstico precoce da cardiotoxicidade nos pacientes em uso de doses elevadas de quimioterápicos cardiotoxicos, predizendo o desenvolvimento de disfunção do ventrículo esquerdo [9-11]. Níveis elevados de

cTnI são preditores de resultados adversos na síndrome coronariana aguda e na gravidade da insuficiência cardíaca [12]. Assim, o seu uso para o diagnóstico precoce em pacientes sob QT cardiotoxicidade deve ser adotado como rotina em pacientes com câncer de mama em uso de DOXO, independentemente do tipo histológico do tumor.

É interessante observar que as pacientes com tumores RE/RP+ e HER2- apresentaram maiores níveis de cTnI quando comparadas àquelas com tumores HER2+, antes mesmo de iniciada a QT com DOXO. De fato, De Luliis et al. [13] também observaram maior frequência de eventos cardiovasculares em mulheres HER2- do que em pacientes HER2+. Embora neste último estudo a análise tenha ocorrido apenas após o tratamento, nossos dados corroboram para a hipótese de que mulheres com tumores RE/RP+ e HER2- apresentam maior predisposição à cardiotoxicidade, o que pode ser agravada pelo esquema terapêutico da QT.

Assim, nossos dados sugerem que tumores RE/RP+ e HER2- conferem à paciente maior risco de cardiotoxicidade, portanto, essas pacientes necessitam de um monitoramento mais intensivo durante o tratamento com DOXO, por meio da dosagem de cTn, a fim de evitar complicações cardíacas em decorrência do tratamento.

5 CONCLUSÕES

Apesar de não haver uma determinação temporal para a mensuração cTnI temos que os resultados deste estudo sugerem que os níveis de cTnI aumentam independentemente do tipo molecular do tumor, após o fim do tratamento com DOXO. Porém, mulheres com tumor receptor hormonal positivo possuem maiores níveis de cTnI antes do tratamento e, dessa maneira, apresentam maior risco para complicações cardiovasculares.

CONFLITO DE INTERESSES

Todos os autores declaram que não há conflitos de interesses.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi desenvolvido com recursos provenientes da FAPEMIG. KBG agradece ao CNPq pela bolsa de produtividade em pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33. doi: 10.3322/caac.21654.
2. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016;118(6):1008-1020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633.
3. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: ^{SEP} a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22;1966–83. doi:10.1002/ejhf.2017
4. Yu AF, Ky B. Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*. 2016; 102(6): 425-430. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307894.
5. Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: can this be expected? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):140-148. doi: 10.1016/j.pcad.2010.06.005.
6. Simões R, Silva LM, Cruz ALVM et al. Troponin as a cardiotoxicity marker in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy: A narrative review. *Biomed Pharmacother*, 2018;107:989-996. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.035.
7. Sinna H, Kreipeb H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. 2013; 8(2):149-154. doi:10.1159/000350774.
8. Reddy SM, Barcenas CH, Sinha AK et al. et al. Long-term survival outcomes of triple-receptor negative breast cancer survivors who are disease free at 5 years and relationship with low hormone receptor positivity. *Br J Cancer*. 2018; 118(1):17-23. doi: 10.1038/bjc.2017.379.
9. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2017; 35:893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
10. Cardinale D, Biasillo G, Salvatici M et al. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev of Mol Diag*, 2017; 17: 245-256. doi: 10.1080/14737159.2017.1283219.
11. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-2754. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC2749
12. Ilbanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation - The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.

13. De Luliis F, Salerno G, Taglieri L et al. Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumor Biol.* 2015; 37(3): 3379-3387. doi: 10.1007/s13277-015-4183-7.

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas das pacientes em T0.

Variáveis		N = 80
Hipertensão	Sim (PA \geq 140/90 mmHg)	42,5%
	Não (PA < 140/90 mmHg)	57,5%
Diabetes	Sim (glicose de jejum > 126 mg/dL or HbA1c > 6,3%)	11,3%
	Não	88,8%
Diagnóstico histológico	Carcinoma ductal invasivo	90,0%
	Carcinoma lobular	7,5%
	Tipos especiais	2,5%
RE	Positivo	49,4%
	Negativo	50,6%
RP	Positivo	35,4%
	Negativo	64,6%
HER2	Positivo	43,0%
	Negativo	60,0%
Dose DOXO (mg/m ²)		379,3 (62,0)
IMC (Kg/m ²)		29,2 (5,8)

PA: pressão arterial, HbA1c – hemoglobina glicada, RE – receptor de estrogênio, RP – receptor de progesterona, HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*, DOXO – doxorubicina, IMC – índice de massa corporal.

Figura 1 – Níveis de cTnI segundo o tipo molecular do tumor no tempo inicial T0.

Figura 2 – Níveis de cTnI segundo o tipo molecular do tumor comparando os tempos inicial (T0) e pós-quimioterapia (T1).

Figura 1

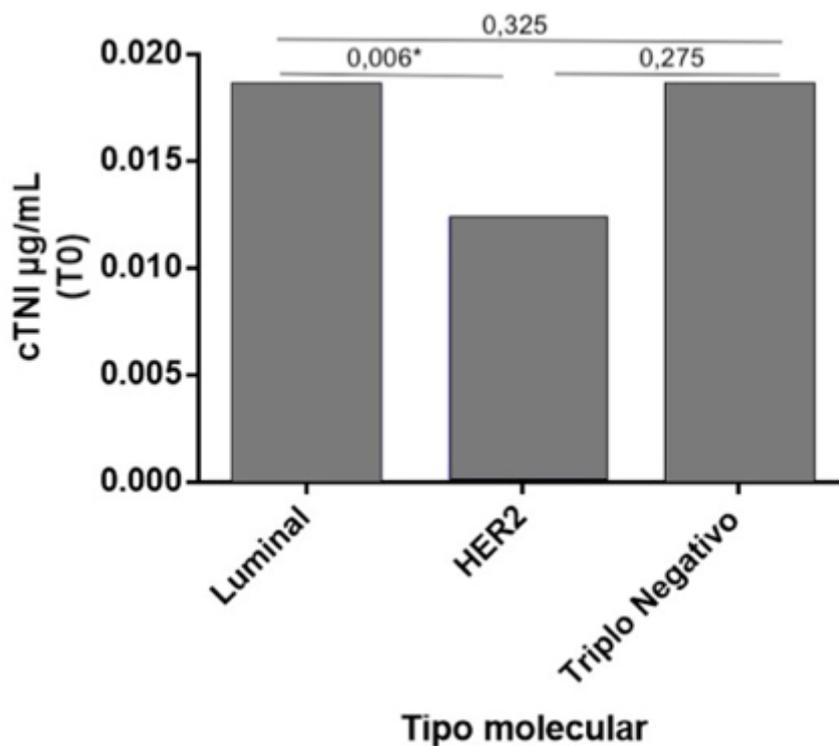


Figura 2

