

Interacción entre Especialidades: Miocardiopatía Dilatada y Neoplasia de Mama HER2 Positiva

Solange Moraes Sanches¹ y Jairo Montemor Augusto Silva²

Departamento de Oncología Clínica do Hospital A.C. Camargo¹; Departamento de Cardiologia da Santa Casa de Misericórdia², São Paulo, SP - Brasil

Resumen

El progreso en el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y sus potenciales posibilidades de tratamiento ocurre mediante el incremento de la investigación básica que se añade a algunas situaciones inusitadas. Así como cuando algo observado en una situación específica, definida en la práctica clínica, se puede trasladar al laboratorio, fomentando la investigación de una probable terapéutica en una enfermedad no relacionada, y haciendo el camino inverso de la “bench-to-bedside”. En los últimos años, el uso de un anticuerpo monoclonal, el trastuzumabe, se halló imprescindible en el tratamiento de las neoplasias de mama con amplificación/superexpresión de HER2, con ganancia de sobrevida significativa en los contextos adyuvante y terapéutico. La observación de la ocurrencia de cardiotoxicidad inducida por el trastuzumabe, así como la identificación de los mecanismos relacionados a este efecto colateral, posibilitaron la investigación de estos mismos factores en la miocardiopatía dilatada, de una forma muy interesante.

La familia de receptores ErbB

La familia de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o ErbB pertenece a la subclase 1 de la superfamilia de los receptores de tirosina quinasa. Hay cuatro miembros de esta familia:

- 1) ErbB1 - EGFR, HER1
- 2) ErbB2 - HER 2/neu
- 3) ErbB3 - HER3
- 4) ErbB4 - HER4

Estos receptores tienen una porción extracelular (donde hay el sitio de unión), una porción transmembrana y un dominio citoplasmático de la tirosina quinasa. La unión a la porción extracelular de EGFR, HER3 y HER4 induce la

formación de homo y heterodímeros, con preferencia de reclutamiento de HER2 como parte del dímero¹. Como consecuencia hay la activación del dominio intrínseco de la quinasa y la fosforilación de residuos específicos de tirosina en el citoplasma, conllevando la activación de señales intracelulares que promueven el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la migración celular¹⁻⁴.

Las neuregulinas son un grupo de proteínas que promueven selectivamente la heterodimerización entre HER2 y HER3, o HER4, y que son importantes en la función cardiovascular normal⁵. Las neuregulinas son liberadas de la superficie del endocardio y de las células endoteliales, con un efecto parácrino en los cardiomiocitos, con importancia en el desarrollo y mantenimiento de la integridad funcional y estructural del corazón adulto⁶⁻⁹.

Receptores ErbB y carcinogénesis

Toda esta familia de receptores está implicada en la carcinogénesis, particularmente EGFR y HER2. Comúnmente, tumores con alteraciones en estos receptores presentan una evolución más agresiva, con peor evolución clínica para sus portadores¹⁰. Se identifican diversos tipos de alteraciones en tumores, como la amplificación génica, la superexpresión de los receptores o sus ligandos, mutaciones, o pérdida de los controles regulatorios negativos³.

La amplificación de HER2 en el cáncer de mama se observa en el 25% al 30% de los casos, además de correlacionarse con la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global reducidas^{11,12}. Esta superexpresión ocurre tanto en el tumor primario como en las metástasis, sugiriendo un potencial beneficio de una terapéutica anti-HER2 para esta patología.

Trastuzumabe

El trastuzumabe es un anticuerpo monoclonal humanizado direccionado directamente contra la porción extracelular de HER2. Su mecanismo de acción no se conoce totalmente, sin embargo se sabe que hay la implicación de respuestas inmunes mediadas (ADCC); inhibición del clivaje del HER2; inhibición de PI3K y de la angiogénesis; además de la información de que las células tratadas con trastuzumabe siguen en la fase G1 del ciclo celular¹³.

La utilización de trastuzumabe como tratamiento adyuvante reduce el riesgo de recaída en aproximadamente el 50%, determinando una sobrevida libre de enfermedad significativamente mayor que en el grupo no tratado, con reducción de las tasas de mortalidad en cerca de 1/3^{14,15}.

Palabras clave

Cardiomiopatía dilatada, neoplasias da mama, trastuzumabe, anticuerpo monoclonais.

Correspondencia: Jairo Montemor Augusto Silva •

Rua França Pinto, 954/171, Vila Mariana, 04016-004, São Paulo, SP - Brasil
E-mail: montsanc@uol.com.br, solange.sanches@hcancer.org.br
Artículo recibido el 05/05/08; revisado recibido el 06/05/08; aceptado el 06/05/08.

En el marco neoadyuvante, en el que se administra la quimioterapia con antelación a la cirugía, la adición de trastuzumabe determinó una tasa de respuestas patológicas completas de un 66,7%, significativamente superior al 25% encontrado con quimioterapia exclusiva¹⁶. En la enfermedad metastática, el trastuzumabe determina un beneficio clínico significativo, con aumento de 8,5 meses de supervivencia global cuando asociado a la quimioterapia con docetaxel, comparado al tratamiento exclusivo con quimioterapia (mediana de supervivencia de 31,2 meses con la asociación trastuzumabe-docetaxel versus 22,7 meses para docetaxel aislado)¹⁷.

En los estudios clínicos, se observó que la administración de trastuzumabe aislado, secuencial o junto con quimioterapia puede conllevar daño cardíaco, con reducción de la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo, habitualmente reversible con la interrupción del agente. **No hay documentación de lesión de la célula miocárdica**, como por ejemplo, ocurre con la acción de la antraciclina en el músculo cardíaco.

La reducción asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con necesidad de interrupción del trastuzumabe, ocurrió entre un 3,5% y un 17,3% de las pacientes sometidas a estudios clínicos con el anticuerpo monoclonal asociado a la quimioterapia^{15,18-21}. La insuficiencia cardíaca sintomática se observó en un 2,5% a un 5,1% de los casos tratados, con falla miocárdica severa (New York Heart Association - NYHA III/IV) y óbito del 0% a un 4,1%^{15,18-20}. Esta variabilidad puede estar relacionada a condiciones de sobrecarga cardíaca ya existentes, como la hipertensión o arterial y la enfermedad isquémica coronaria, y al tipo de quimioterapia utilizada. **La disfunción cardíaca** determinada por el trastuzumabe es, en la mayoría de las veces, atenuada o revertida con la interrupción del agente. El tiempo promedio para la recuperación es de cerca de un mes y medio, independientemente del tratamiento de soporte cardíaco. **Es interesante notar que pacientes con mejora en la función miocárdica** pueden ser nuevamente tratadas con el trastuzumabe, cuando el beneficio clínico oncológico está determinado, con monitorización de la fracción de eyección cardíaca y el uso de inhibidores de la enzima de conversión en carácter profiláctico²².

La disfunción cardíaca inducida por el trastuzumabe parece ser debida, principalmente, a la inhibición de la señalización de ErbB2 de los cardiomiocitos, asociada a alteraciones en la expresión de las proteínas BCL-X, con depleción de ATP y consecuente disfunción contráctil, sin provocar, con todo, alteraciones en la estructura celular²³. Es una situación en que la disfunción cardíaca no encuentra correlación con lesiones en las células miocárdicas, teniendo solamente repercusión funcional y no morfológica.

La inhibición de la señalización de la vía intracelular mediada por ErbB2, por la acción del trastuzumabe, impide la respuesta normal de los cardiomiocitos a los factores de sobrecarga cardíaca, interfiriendo en las vías de las citoquinas gp130 y de la neuregulina, y desregulando los mecanismos de mantenimiento de la viabilidad miocárdica, permitiendo así la instalación de la disfunción cardíaca²⁴ (Figura 1).

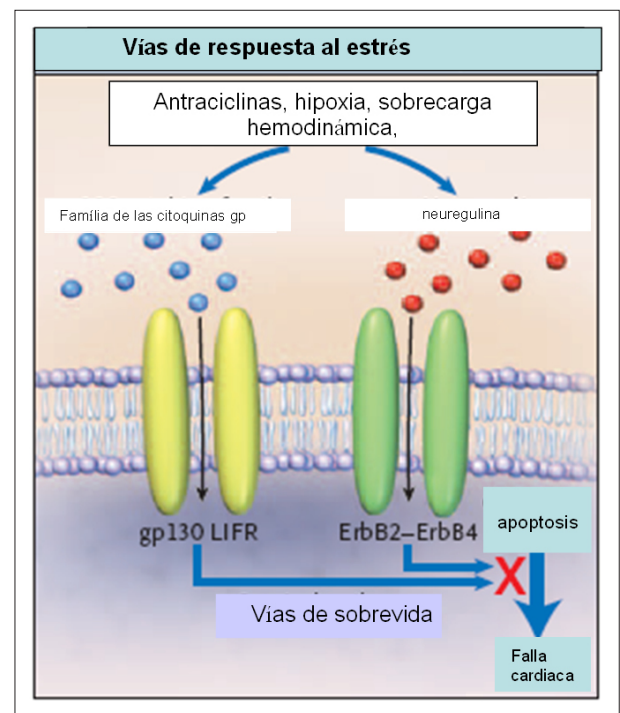


Fig. 1 - Vía propuesta de toxicidad cardíaca inducida por el trastuzumabe. Habitualmente, en respuesta a la injuria miocárdica determinada por factores como uso de antraciclinas, hipoxia o sobrecarga hemodinámica, hay activación de vías de mantenimiento de la supervivencia/hipertrofia de las células miocárdicas. Con la inhibición de ErbB2 por el trastuzumabe, hay el bloqueo de esta vía y, por lo tanto, la inducción de apoptosis, determinando la falla cardíaca. Fuente: Chien, KR²⁴.

Receptores ErbB y función cardíaca

Hay una correlación directa entre la función miocárdica y los niveles de ErbB en modelos animales y en humanos^{25,26}. En las situaciones de disfunción miocárdica hay bajos niveles de ErbB, con elevación de los mismos tras mejora del funcionamiento cardíaco con tratamiento convencional efectivo²⁶. También en modelos animales con reducción de la expresión génica de ErbB2, se observa cardiomiopatía dilatada, que mimetiza la cardiomiopatía dilatada en humanos²⁷. Estos animales son viables al nacimiento, sin embargo, cuando adultos, desarrollan una miocardiopatía severa que determina la muerte por insuficiencia cardíaca. En la transición de la situación de hipertrofia miocárdica por sobrecarga de presión para la dilatación con falla miocárdica, también se observa la disminución de la expresión de la señalización de ErbB2/ErbB4²⁵. El empleo de trastuzumabe, que impide la señalización intracelular de HER2, también cursa con un déficit de la función miocárdica similar a la cardiomiopatía dilatada²¹ (Figura 2).

La neuregulina, mediante la activación de ErbB2 y ErbB4, promueve la hipertrofia de cardiomiocitos adultos y la proliferación de cardiomiocitos embrionarios, protegiéndolos de la apoptosis⁹. La señalización intracelular de ErbB2 y ErbB4 implica la activación de una serina-treonina quinasa, la Akt, que fosforila e inactiva proteínas importantes en la mediación

Cardiotoxicidad de la antraciclina y estado de HER2



Fig. 2 - Desarrollo de dilatación cardíaca potencializada en rata con mutación de ErbB en respuesta a la exposición a antraciclinas. Cortes transversales de corazón de ratas con ErbB2 normal y con mutación de ErbB2, documentando que la pérdida de función de ErbB2 potencializa el riesgo de cardiotoxicidad, con dilatación cardíaca significativa tras stress cardíaco (en este caso, uso de antraciclina). Fuente: Chien, KR²⁴.

de la apoptosis, impidiendo su ocurrencia²⁸⁻³⁰ (Figura 3). El efecto antiapoptótico de Akt no ocurre aisladamente, dependiendo probablemente de la intensidad de la activación de Akt y necesitando asociación de otros factores, como IGLF-1 y cardiotrofina-1³¹. En cardiomiocitos adultos, la neuregulina promueve la organización de los sarcómeros, protege del desarreglo miofibrilar e inhibe la apoptosis^{6,9,32,33}. Este efecto “cardiotónico” de la neuregulina aún no había sido investigado en el marco de la reversión de la disfunción cardíaca.

En un estudio preclínico publicado por Liu et al³⁴ en 2006 se observó la actividad de la neuregulina en la reversión de la miocardiopatía inducida por infarto (ligadura de la arteria descendente anterior), por fármaco (doxorrubicina) o tras

miocarditis inducida por el virus Coxsackie B3. Se procedió a la síntesis de un péptido de 61 residuos de aminoácidos, correspondiente al dominio EGF-like de la neuregulina, capaz de activar la señalización de ErbB. **La administración de neuregulina en un período de una semana hasta dos meses después de la instalación de la insuficiencia cardíaca en estos animales, reveló beneficios en términos de dimensiones de las cámaras cardíacas y del desempeño sistólico, con aumento de sobrevida. Animales tratados con captopril también obtuvieron ganancia de función miocárdica y sobrevida, que se añadió al resultado de la neuregulina, cuando utilizados concomitantemente. Este efecto sumatorio nos permite inferir tratarse de agentes con mecanismos de acción distintos. Hay el**

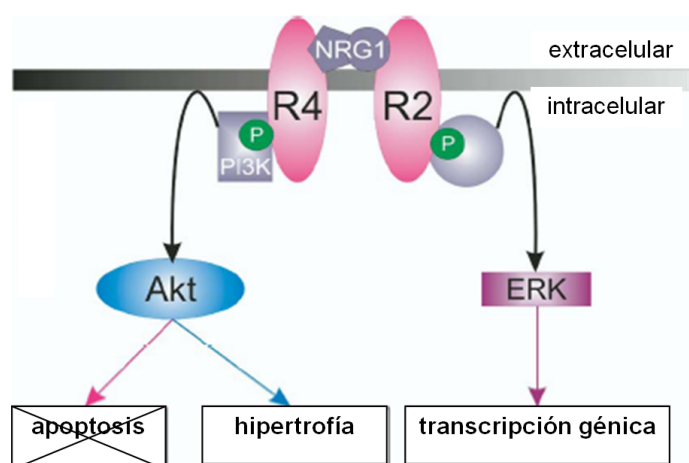


Fig. 3 - Acción esquemática de ErbB en los cardiomiocitos. La neuregulina (NRG1) promueve la dimerización de ErbB2 (R2) y ErbB4 (R4), activando la señalización intracelular de transducción proteica, con consecuente inactivación de la apoptosis celular, hipertrofia de las células miocárdicas y activación de factores de transcripción génica mediados por ERK. Fuente: Freedman and Ginsburg⁵.

relato de que hubo un bloqueo de la organización sarcomérica por parte del inhibidor de Erk-Mek y no del inhibidor de la quinasa PI3, indicando así la implicación de la vía de Erk en el incremento de la función miocárdica, con hipertrofia e inhibición de la apoptosis.

La activación de la vía de ErbB2/ErbB4 por parte de la neuregulina mejoró el desempeño cardíaco y la sobrevida de los animales con la cardiomiopatía inducida por infarto, fármacos o miocarditis. **Los parámetros de respuesta** no se alteraron inmediatamente, con incremento tras algunos días del inicio de la terapéutica, y con mantenimiento del efecto cerca de 60 a 80 días tras la discontinuación de la administración de la neuregulina. **Este efecto mimetiza** inversamente lo observado en el tratamiento del cáncer de mama metastático con trastuzumabe, en el que la persistencia del efecto del trastuzumabe permanece cerca de 6 a 8 semanas tras la interrupción del fármaco. **El hecho de que** el incremento de la función miocárdica y sobrevida ocurrió aun transcurridos 2 meses del daño al corazón, sugiere que hay la posibilidad de la utilización de la neuregulina como tratamiento de miocardiopatía dilatada de instalación de larga duración.

Los efectos terapéuticos resultantes de la activación de ErbB2 (organización de los sarcómeros, mantenimiento de la integridad celular, adhesión celular, supresión de la apoptosis y aumento de la angiogénesis), que difieren de

cualesquier otros agentes actualmente utilizados para el tratamiento de la disfunción miocárdica, permiten considerar esta vía como una posibilidad de abordaje de tratamiento de la falla cardíaca.

Este ejemplo ilustra una situación no convencional en que una reacción adversa, observada durante el tratamiento estándar de una determinada enfermedad, puede conllevar la posibilidad de una investigación terapéutica en otra especialidad. **Además de la atención constante** en la incorporación a la práctica clínica de conocimientos originados en el laboratorio, no se puede tratar con negligencia situaciones semejantes a la relatada, en las que el camino habitual laboratorio-práctica clínica se invierta.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

- Yarden Y, Slikowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Moll Cell Biol.* 2001; 2: 127-37.
- Olayoye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J.* 2000; 19 (13): 3159-67.
- Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (11): 2445-59.
- Reid A, Vidal L, Shaw H, Bono J. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer.* 2007; 43: 481-9.
- Freedman NJ, Ginsburg GS. Novel – and “neu”- therapeutic possibilities for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (7): 1448-50.
- Garratt AN, Ozcekk C, Birchmeier C. ErbB2 pathways in heart and neural diseases. *Trends Cardiovasc Med.* 2003; 13: 80-6.
- Liu X, Hwang H, Cao L. Domain-specific gene disruption reveals critical regulation of neuregulin signaling by its cytoplasmic tail. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95 (22): 13024-9.
- Gassmann M, Casagrande F, Orioli D. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature.* 1995; 378: 390-4.
- Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR. Neuregulins promote survival and growth of cardiac myocytes: persistence of ErbB2 and ErbB4 expression in neonatal and adult ventricular myocytes. *J Biol Chem.* 1998; 273: 10261-9.
- Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5 (5): 341-54.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SC. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science.* 1987; 235 (4785): 177-82.
- Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H. Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol.* 1992; 10 (7): 1044-8.
- Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18 (6): 977-84.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1661-72.
- Romond E, Perez E, Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1673-84.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (16): 3676-85.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4265-74.
- Tan-Chiu E, Romond E. 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-31. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7811-9.
- Slamon DJ, Eiermann W, Robert N. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [abstract]. *Breast Cancer Res*

- Treat. 2005; 94: S5.
20. Joensuu H, Kellokumpu Lehtinen PL, Bono P. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354: 809-20.
21. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (23): 3525-33.
22. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006; 114: 2474-81.
23. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature*. 2007; 7: 332-43.
24. Chien KR. Herceptin and the heart- a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med*. 2006; 354 (8): 789-90.
25. Rohrbach S, X Yan, Weinberg EO. Neuregulin in cardiac hypertrophy in rats with aortic stenosis: differential expression of erbB2 e erbB4 receptors. *Circulation*. 1999; 100: 407-12.
26. Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, Holtz J. Neuregulin receptors erbB2 e erbB4 in failing human myocardium- depressed expression and attenuated activation. *Basic Res Cardiol*. 2005; 100 (3):240-9.
27. Crone SA, Zhao YY, Fan L. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. 2002; 8: 459-65.
28. Foo RS, Mani K, Kitsis RN. Death begets failure in the heart. *J Clin Invest*. 2005; 115: 565-71.
29. Liu FF, Stone JR, Schuldt AJ. Heterozygous knockout of neuregulin-1 gene in mice exacerbates doxorubicin-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H660-6.
30. Fukazawa R, Miller TA, Kuramochi Y. Neuregulin-1 protects ventricular myocytes from anthracycline-induced apoptosis via erbB4-dependent activation of PI3-kinase/Akt. *J Moll Cell Cardiol*. 2003; 35: 1473-9.
31. Kuwahara K, Saito Y, Kishimoto I. Cardiotrophin-1 phosphorylates akt and BAD, and prolongs cell survival via a PI3K-dependent pathway in cardiac myocytes. *J Moll Cell Cardiol*. 2000; 32 (8):1385-94.
32. Baliga RR, Pimental DR, Zhao YY. NRG-1 induced cardiomyocyte hypertrophy: role of PI-3-kinase, p70 S6K, and MEK-MAPK-RSK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999; 277: 2026-37.
33. Sawyer DB, Suppinger C, Miller TA. Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1B and anti-erbB2. *Circulation*. 2002; 205: 1551-4.
34. Liu X, Gu X, Li Z, Li X, Li H, Chang J, et al. Neuregulin-1/erbB-activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated, and viral cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (7): 1438-47.