

# Quimioterapia induz fadiga e aumenta TNF- $\alpha$ em pacientes com câncer de mama

*Chemotherapy induces fatigue and increases TNF- $\alpha$  in patients with breast cancer*

Felipe Melo Cruz<sup>1</sup>; Tatiana Goberstein Lerner<sup>2</sup>; Bruna Munhoz<sup>2</sup>; Fernando Fonseca<sup>2</sup>; Daniel Cubero<sup>2</sup>; Auro del Giglio<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oncologista Clínico, médico assistente da disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André-SP. Investigador do CEPHO da FMABC.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina do ABC - FMABC

## PALAVRAS CHAVE

Fadiga, biomarcadores, câncer de mama

## RESUMO

**Introdução:** Fadiga é uma queixa comum e poucos estudos avaliaram o papel de marcadores inflamatórios como fator preditor de fadiga induzida pela quimioterapia. O objetivo principal deste trabalho é avaliar o potencial de biomarcadores na fadiga induzida pela quimioterapia no câncer de mama.

**Métodos:** trinta e sete pacientes com câncer de mama localizado consecutivamente atendidos em um serviço de oncologia do Serviço Único de Saúde brasileiro foram recrutados para este trabalho. Todos as pacientes apresentavam estádios I-III, receberam quimioterapia adjuvante com doxorubicina + ciclofosfamida. Antes do início da quimioterapia e antes do segundo ciclo, todos as pacientes responderam ao questionário de fadiga BFI. Os seguintes marcadores inflamatórios foram coletados: Proteína C Reativa (PCR), Fator de Necrose Tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6). Foi realizada a correlação entre estes marcadores inflamatórios com os escores BFI de cada paciente antes dos ciclos 1 e 2 de quimioterapia.

**Resultados:** Os valores medianos dos marcadores inflamatórios foram: PCR 4.58 mg/dL (IC 95% 3.17-5.90). TNF- $\alpha$  11 mg/dL ( IC 95% 8.84-13.79) e IL-6 3.74 (IC 95% 1.93-5.54). Foi observada uma correlação positiva entre os escores BFI e TNF- $\alpha$  ( $p=0.0201$ ).

**Conclusão:** TNF- $\alpha$  pode representar um biomarcador para fadiga induzida por quimioterapia. Futuros estudos devem demonstrar a associação do TNF- $\alpha$  e novas medicações eficazes no tratamento da fadiga induzida por quimioterapia.

## KEYWORDS

Fatigue, biomarker, breast cancer

## ABSTRACT

**Introdução:** FBackground: Fatigue is a common complain and few studies assess the role of inflammatory marker as a predictive of chemotherapy induced fatigue. The primary objective of our study is to evaluate potential biomarkers of chemotherapy induced fatigue on breast cancer.

**Methods:** Thirty-seven localized breast cancer patients consecutively treated at a oncology Brazilian public service were enrolled in this study. All patients were clinical stages I-III and received doxorubicin and cyclophosphamide based chemotherapy. Before the beginning of chemotherapy and before the second cycle, all patients answered the BFI (Brief Fatigue Inventory). The following inflammatory markers were collected: C-reactive protein (CRP), tumor necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin 6 (IL-6). We correlated these inflammatory markers with BFI scores of each patient before and after cycle 1 and cycle 2 of chemotherapy.

**Results:** The mean values of the inflammatory markers were: CRP 4.58 mg/dL (IC 95% 3.17-5.90), TNF- $\alpha$  11 mg/dL ( IC 95% 8.84-13.79) and IL-6 3.74 (IC 95% 1.93-5.54). We observed a positive correlation between the BFI score and TNF- $\alpha$  ( $p=0.0201$ ).

ENVIADO: 26/02/2013 | APROVADO: 24/07/2013

Conclusion: TNF- $\alpha$  may represent a potential chemotherapy induced fatigue biomarker. Future studies shall demonstrate the association of TNF- $\alpha$  and defective drugs to the treatment of chemotherapy induced fatigue.

■ INTRODUÇÃO

A fadiga relacionada ao c ncer (FRC)   um dos efeitos adversos da quimioterapia e da radioterapia mais temidos. Pode acometer at  80% dos pacientes em quimioterapia paliativa e pode ocorrer durante o tratamento ou at  mesmo meses ap s o seu t rmino<sup>1-2</sup>. Apesar de afetar sobremaneira a qualidade de vida, muitas vezes   sub-diagnosticada<sup>3-5</sup>.

O mecanismo patofisiol gico da FRC   desconhecido. Algumas teorias relacionam a FRC a citocinas pr -inflamat rias<sup>6-7</sup>, a desregula o do eixo hipotálamo-hipofse-adrenal<sup>6</sup> e a desregula o do ciclo circadiano<sup>7</sup>, e a desregula o genética<sup>8</sup>.

O objetivo deste estudo   avaliar a incid ncia de fadiga em pacientes submetidas a quimioterapia adjuvante para o c ncer de mama em um centro de refer ncia em Oncologia do SUS e avaliar a correla o entre FRC e citocinas pr -inflamat rias como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e proteína C reativa (PCR).

■ PACIENTES E MÉTODOS

De 01 de fevereiro de 2012 a 01 de agosto de 2012, todos os pacientes com c ncer de mama localizado (estdios I-III) encaminhados ao servi o de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina do ABC para receberem quimioterapia adjuvante foram consecutivamente recrutadas para este estudo.

Para avalia o de fadiga foi utilizado o Brief Fatigue Inventory (BFI) validado para o portugu s<sup>9</sup>. O BFI   uma medida de auto-relato que avalia a fadiga nas 24 horas anteriores  aplica o do questionário.   uma ferramenta breve, simples e de fácil aplica o, para a avalia o de fadiga. O BFI   composto de uma escala de avalia o numérica, com valores que estão entre o mínimo de zero e o máximo de dez. Os níveis de fadiga classificados pelo BFI são: fadiga leve, se a pontua o for de 30 ou menos, fadiga moderada para valores de 40 a 69; e fadiga severa para valores iguais ou superiores a 70<sup>9</sup>. O BFI foi aplicado no D1 (antes do início da quimioterapia) e no D21 (antes do segundo ciclo do tratamento). Logo ap s a aplica o do BFI, amostras de sangue foram coletadas para pesquisa de marcadores inflamat rios pelo método de quimioluminesc ncia. Os marcadores analisados foram proteína C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Os valores de normalidade considerados para os marcadores foram: IL-6 at  5,9pg/mL, TNF- $\alpha$  8,1 pg/mL e PCR ultrasensível at  3 mg/L.

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Felipe Melo Cruz - Avenida Príncipe de Gales, 821, Vila Príncipe de Gales, Santo André-SP. CEP 09060-650; Tel: 11-98138-8214; Fax 11-4436-2094; e-mail: felipemcruz@yahoo.com.br

Foram excluídas do estudo pacientes que já apresentavam fadiga severa antes do início do tratamento (BFI > 70), pacientes com hipotireoidismo, além de pacientes com comorbidades clínicas descompensadas. Este estudo foi aprovado pelo Comit de tica em pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC e todas as pacientes incluídas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido do estudo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os escores de BFI do D1 e do D21 foram correlacionados com os marcadores inflamat rios coletados nas respectivas datas. Considerou-se uma correla o positiva quando  $p > 0.05$ . O teste t de amostras pareadas foi utilizado para avaliar os escores de BFI no D1 e no D21.

RESULTADOS

Até 01 de agosto de 2012, 40 pacientes foram selecionadas para participa o no estudo, sendo 3 excluídas por apresentarem fadiga severa antes do início da quimioterapia. Foram incluídas 37 pacientes no estudo (tabela 1).

Tabela 1. Características clínicas das pacientes

	N	%
Tipo Histológico	33	89,2
CDI	2	5,4
CLI	2	5,4
Carcinoma metaplásico		
Imunohistoquímica		
RH + // HER 2 +	8	21,6
RH + // HER 2 -	19	51,4
RH - // HER 2 +	14	10,8
RH - // HER 2 -	6	16,2
Esquema de quimioterapia		
FAC	11	29,7
ACT	24	64,9
CMF	1	2,7
TC	1	2,7
Comorbidades		
DM	6	16,2
HAS	1	2,7
Status reprodutivo		
Pós menopausa	18	48,6%
Pr menopausa	19	51,4%
Idade (anos)		
Média $\pm$ DP	49,4 $\pm$ 9,2	
Intervalo	30 - 76	

CDI: Carcinoma ductal invasivo; CLI: carcinoma lobular invasivo; RH: receptor hormonal; FAC: fluorouracil + doxorubicina + ciclofosfamida; ACT: doxorubicina + ciclofosfamida + paclitaxel; CMF: ciclofosfamida + methotrexate + fluorouracil; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial

## ■ Discussão

Cerca de um terço das pacientes em quimioterapia adjuvante analisadas apresentaram piora do grau de fadiga, situação em que há prejuízo significativo na qualidade de vida das pacientes. Se considerarmos o escore BFI, um mecanismo mais sensível para avaliarmos a FRC, mais da metade dos pacientes desenvolveram este sintoma.

A ocorrência de fadiga é cumulativa quanto maior o número de ciclos de tratamento. Considerando que no presente estudo, analisamos apenas um ciclo de quimioterapia, a ocorrência de fadiga ao longo de todo o tratamento é certamente maior do que o reportado. A análise de apenas um ciclo deve-se ao fato de um dos objetivos do estudo ser a detecção de marcadores precoces da FRC.

**Tabela 2.** BFI inicial e antes do segundo ciclo de quimioterapia

BFI inicial		BFI antes do segundo ciclo de quimioterapia		<i>p</i>
Média + DP	Intervalo	Média	Intervalo	
12,9 + 18	0 - 67	27,8 + 2,7	0 - 89	<i>p</i> <0,0001

BFI - Brief Fatigue Inventory; DP: Desvio Padrão

**Tabela 3.** Percentual de pacientes com piora da fadiga induzida por quimioterapia

	N	Percentual (%)
Piora do grau de fadiga (leve à moderada moderada à severa)	13	35,1%
Piora do escore BFI	20	54,1%

**Tabela 4.** Associação entre grau de fadiga e níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e PCR

	Fadiga		<i>p</i>	OR (95% IC)
	Ausente/ Leve	Moderada/ Grave		
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>				
> 8.1 pg/mL (n=18)	7	11	0.0201	0.17 (0.04 - 0.73)
≤ 8.1pg/mL (n=19)	15	4		
<b>IL-6</b>				
> 5.9pg/mL (n=34)	20	14	1.0	0.71 (0.06 - 8.67)
≤ 5.9 pg/mL (n=3)	2	1		
<b>PCR</b>				
> 3.0mg/L (n=19)	13	6	0.3107	2.44 (0.63 - 9.48)
≤ 3.0mg/L (n=17)	8	9		

O TNF- $\alpha$ , a IL-6 e a PCR são proteínas pro-inflamatórias relacionadas a vários tipos de sintomas relacionados ao câncer como caquexia e dor<sup>11</sup>. Embora em modelos animais tenha-se demonstrado a associação destes marcadores com a fadiga, não há estudos que demonstrem a sua associação com a fadiga induzida pela quimioterapia adjuvante.

No presente estudo, demonstrou-se uma associação entre a fadiga e os níveis de TNF- $\alpha$  (tabela 4). Em estudo prévio em pacientes submetidos a quimioterapia de indução para leucemia mielóide agudo, Fung et al. demonstrou a associação de TNF- $\alpha$  e a ocorrência de fadiga.

O encontro de biomarcadores para a fadiga relacionada a quimioterapia pode servir de base para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da fadiga.

## ■ REFERÊNCIAS

- Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, et al. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. Support Care Cancer 2008;16:791-801
- Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. Oncologist 2007;12 Suppl 1:4-10.
- FossaSD, DahlAA, LogeJH. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2003;21:1249-1254
- Haghighat S, Akbari ME, Holakouei K, et al. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. Support Care Cancer 2003;11:533-538.
- ServaesP, VerhagenS, BleijenbergG. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. Ann Oncol 2002;13:589-598.
- Bower JE. Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors. Brain Behav Immun 2007;21:863-871.
- Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. J Clin Oncol 2008;26:971-982.
- Rich TA. Symptom clusters in cancer patients and their relation to EGFR ligand modulation of the circadian axis. J Support Oncol 2007;5:167-174.
- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer. 1999 Mar 1;85(5):1186-96.
- Kwak SM, Choi YS, Yoon HM, et al. The relationship between interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and fatigue in terminally ill cancer patients. Palliat Med. 2012 Apr 26(3):275-82.
- Fung FY, Li M, Breunis H, Timilshina N, Minden MD, Alibhai SM. Correlation between cytokine levels and changes in fatigue and quality of life in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res. 2013 Mar;37(3):274-9. doi: 10.1016/j.leukres.2012.11.013. Epub 2012 Dec 20.