

Metformina em Combinação Com Inibidores de Checkpoints Imunológicos: A Captação Miocárdica de FDG Pode Prever o Prognóstico?

Metformin in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors: Myocardial FDG Uptake Can Predict Prognosis?

Claudio Tinoco Mesquita,^{1,2,3,10} Ana Beatriz Couto,⁴ Marina Schmid Nunes,^{4,10} Fernanda Azevedo Silva^{4,10}

ACAMERJ,¹ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Radiologia,² Niterói, RJ – Brasil

Hospital Universitário Antonio Pedro, Health, Science & Education Lab,³ Niterói, RJ – Brasil

Universidade Federal Fluminense,⁴ Niterói, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Variações na Captação Miocárdica de FDG e Uso de Metformina: Implicações para a Sobrevida Durante a Imunoterapia

No Brasil, estima-se que 704.000 novos casos de câncer surgiram entre 2023-2025, dos quais 221.000 serão cânceres de pele não melanoma, citados como o tipo mais comum. Depois desse tipo de câncer, o câncer de mama tem a maior incidência, com 74 mil casos, seguido pelo câncer de próstata, com 72 mil casos, o câncer colorretal, com 46 mil casos, e o câncer de pulmão, com 32 mil novos casos.¹ O perfil epidemiológico do câncer no Brasil é semelhante ao de países de alta renda; no entanto, difere quando analisado por região, indicando desigualdades regionais significativas. Enquanto nas regiões mais desenvolvidas do país (sul e sudeste), as taxas de incidência ajustadas por idade variam entre 180 e 190 casos por 100 mil habitantes, nas regiões menos desenvolvidas (norte e nordeste), essas taxas variam de 157 a 164 casos por 100 mil habitantes.¹ A maior taxa de mortalidade por câncer no Brasil se deve ao câncer de pulmão (13,7% das mortes por câncer), seguido pelo câncer colorretal (10,4% das mortes por câncer) e pelo câncer de mama (8% das mortes por câncer).²

Checkpoints imunológicos, como PD-1, PD-L1 e CTLA-4, regulam o sistema imunológico e ajudam a equilibrar a ativação e a supressão imunológicas. Eles agem evitando uma forte resposta imunológica que poderia atacar células normais. As células tumorais podem usar esses mecanismos para iludir o sistema imunológico, diminuindo sua resposta.³ Os mecanismos usados para a evasão do sistema imunológico no câncer de pulmão estão ligados à inibição de PD-1, que reduz a atividade das células de imunidade tumoral.⁴ Além disso, ocorre uma diminuição na proliferação de linfócitos T e na produção de citocinas (IL-2 e IFN- γ), permitindo que as células neoplásicas proliferem.

Palavras-chave

Inibidores de Checkpoint Imunológico; Tomografia por Emissão de Pósitrons; Tomografia Computadorizada por Raios X; Metformina; Cardio-oncologia

Correspondência: Claudio Tinoco Mesquita •

Universidade Federal Fluminense, Hospital Universitário Antonio Pedro. Av. Marquês do Paraná, 303. CEP: 24033-900. Niterói, RJ – Brasil
E-mail: claudiotinocomesquita@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240111>

Os Inibidores de Checkpoints Imunológicos (ICIs) são medicamentos que bloqueiam proteínas de checkpoint e aumentam as defesas imunológicas contra o câncer, permitindo uma melhor resposta à doença.⁵ Este bloqueio permite que as células T reconheçam e destruam células neoplásicas de forma mais eficaz. Alguns exemplos de ICI incluem nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe, que inibem PD-1 e CTLA-4, respectivamente. Esses medicamentos têm sido usados para o tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas, melanoma, carcinoma de células renais, linfoma e outros tipos de câncer, mesmo naqueles metastáticos e resistentes à quimioterapia.⁵

Um dos Efeitos Adversos (EA) mais típicos dos ICIs são aqueles relacionados ao sistema imunológico (irEAs), que ocorrem devido à supressão das funções imunoinibitórias. É incomum, mas há potencial para um grau mais alto de gravidade em 10–15% dos casos e as manifestações clínicas geralmente iniciam-se primeiras semanas a meses após o início do tratamento. A miocardite por ICI é relatada em uma taxa de incidência de 0,06% a 1,14%. O sistema cardiovascular pode ser afetado por irEAs, como a Síndrome de Takotsubo, doença pericárdica, síndromes coronárias agudas, eventos tromboembólicos e arritmias.⁶

A metformina tornou-se alvo de pesquisa em oncologia devido às suas capacidades de melhorar o prognóstico e promover a regressão do crescimento tumoral.^{2-4,7,8} Além do seu uso no tratamento de diabetes tipo II, estudos têm relatado evidências da ação da metformina em tumores pela redução da proliferação de células neoplásicas.^{8,9} Uma das estratégias de tratamento para células cancerígenas com mutações no Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) envolve o uso de um inibidor da tirosina quinase (TKI) do EGFR. A combinação da metformina com o TKI apresenta efeito sinérgico, retardando a resistência tumoral.¹⁰ O receptor transmembrana da tirosina-proteína quinase (IGF-1R) é expresso em diversas células com potencial mitogênico.^{10,11} Nesse contexto, a metformina atua para restaurar a sensibilidade das células resistentes ao EGFR-TKI, inibindo a via do IGF-1R e a expressão do IGF1R3, gene que codifica a proteína do fator de crescimento.¹² Esta regulação impacta negativamente os efeitos antitumorais sinérgicos mediados pela BIM, uma das proteínas reguladoras apoptóticas envolvidas no controle da tumorigênese.¹³

A tomografia por emissão de pósitrons/tomografia computadorizada com 18F-fluorodeoxiglicose (18F-FDG PET/CT) é comumente usada na avaliação de respostas à terapia do câncer. Alguns estudos sugerem que a 18F-FDG PET/CT também pode ser usada como uma ferramenta para detecção de irEAs.¹⁴

Nesta edição do ABC Imaging, Torres et al. avaliaram o papel da metformina como uma terapia adjuvante com ICIs no prognóstico de pacientes com câncer de pulmão avançado e avaliaram as alterações associadas na taxa de captação de FDG miocárdica (MGU).¹⁵ Curiosamente, os autores descobriram que os usuários de metformina apresentaram um aumento significativo na sobrevida global. Além disso, aqueles com uma variação positiva no SUV miocárdico (uma medida quantitativa da captação de glicose no tecido) apresentaram um aumento na Sobrevida Livre de Progressão (PFS). Os autores concluíram que a metformina tem o potencial de ser uma importante opção de tratamento adjuvante para pacientes submetidos à terapia ICI. Além disso, eles levantam a hipótese de que um aumento no SUV miocárdico pode ser um marcador potencial para efeitos benéficos dos ICIs.¹⁵ Essas descobertas são interessantes e chamam a atenção para as interações complexas que existem entre o sistema imunológico e o tratamento do câncer, nas quais a ativação de células imunológicas pode trazer benefícios,

mas também um risco de que a superativação possa causar complicações significativas. A PET/CT com 18F-FDG é capaz de identificar pacientes com maior risco de complicações cardíacas do tratamento do câncer, conforme demonstrado por Dourado et al., no ABC Cardiol, que identificaram um fenótipo de pacientes com cardiotoxicidade.^{16,17} A inflamação observada nesses pacientes pode ser considerada um preditor prognóstico de resposta? Essa captação no miocárdio poderia ser uma indicação de ativação sistêmica do sistema imunológico? A metformina poderia proteger o coração dos EA da terapia, dada a ausência de casos clinicamente relevantes de miocardite na amostra? O estudo apresenta algumas limitações, como a ausência de um grupo de controle formal, a ausência de medições seriadas de troponina ou monitoramento da função ventricular esquerda com ecocardiografia de *speckle tracking*. Essas informações forneceriam dados adicionais para melhor compreensão dos achados. Em qualquer caso, os autores devem ser reconhecidos pela produção de um estudo gerador de hipóteses, e sugerimos que estudos futuros de ICIs incluindo metformina como adjuvante realizem um monitoramento serial de parâmetros cardíacos, incluindo medição da captação de FDG no miocárdio, como uma forma de entender se esses parâmetros podem contribuir para o tratamento de pacientes com câncer recebendo imunoterapia.

Referências

1. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bras Cancerol. 2023;69(1):1-12. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024.
3. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint Inhibitors: Long-term Implications of Toxicity. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(4):254-67. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w.
4. Tang S, Qin C, Hu H, Liu T, He Y, Guo H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. Cells. 2022;11(3):320. doi: 10.3390/cells11030320.
5. Naimi A, Mohammed RN, Raji A, Chupradit S, Yumashev AV, Suksatan W, et al. Tumor Immunotherapies by Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): The Pros and Cons. Cell Commun Signal. 2022;20(1):44. doi: 10.1186/s12964-022-00854-y.
6. Thuny F, Naidoo J, Neilan TG. Cardiovascular Complications of Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer. Eur Heart J. 2022;43(42):4458-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehac456.
7. Han K, Pintilie M, Lipscombe LL, Lega IC, Milosevic MF, Fyles AW. Association between Metformin Use and Mortality after Cervical Cancer in Older Women with Diabetes. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(3):507-12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1008.
8. Yousef M, Tsiani E. Metformin in Lung Cancer: Review of in Vitro and in Vivo Animal Studies. Cancers. 2017;9(5):45. doi: 10.3390/cancers9050045.
9. Pollak MN. Investigating Metformin for Cancer Prevention and Treatment: The End of the Beginning. Cancer Discov. 2012;2(9):778-90. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0263.
10. Wang H, Yang X, Sun Y, Li Y, Dong Y, Shan D, et al. Synergistic Effect of Metformin and EGFR-TKI in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. Transl Cancer Res. 2020;9(1):372-81. doi: 10.21037/tcr.2019.11.09.
11. Martin JL, Baxter RC. Signalling Pathways of Insulin-like Growth Factors (IGFs) and IGF Binding Protein-3. Growth Factors. 2011;29(6):235-44. doi: 10.3109/08977194.2011.614237.
12. Cortot AB, Repellin CE, Shimamura T, Capelletti M, Zejnullahu K, Ercan D, et al. Resistance to Irreversible EGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors Through a Multistep Mechanism Involving the IGF1R Pathway. Cancer Res. 2013;73(2):834-43. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2066.
13. Harada H, Grant S. Targeting the Regulatory Machinery of BIM for Cancer Therapy. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2012;22(2):117-29. doi: 10.1615/critrevukargeneexpr.v22.i2.40.
14. Karlsen W, Akily L, Mierzejewska M, Teodorczyk J, Bandura A, Zauha R, et al. Is 18F-FDG-PET/CT an Optimal Imaging Modality for Detecting Immune-Related Adverse Events after Immune-Checkpoint Inhibitor Therapy? Pros and Cons. Cancers. 2024;16(11):1990. doi: 10.3390/cancers16111990.
15. Torres MC, Martins J, Botelho LF, Verçosa A, Tavares M. Variações na captação miocárdica de FDG e uso de metformina: implicações para a sobrevivência durante a imunoterapia. Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2025;38(1):e20240108. DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240108>
16. Mesquita CT, Rezende ME. Precision Medicine: Can 18F-FDG PET Detect Cardiotoxicity Phenotypes? Arq Bras Cardiol. 2022;119(1):109-10. doi: 10.36660/abc.20220393.
17. Dourado MLC, Dompieri LT, Leitão GM, Mourato FA, Santos RGG, Almeida PJ Filho, et al. Chemotherapy-induced Cardiac 18F-FDG Uptake in Patients with Lymphoma: An Early Metabolic Index of Cardiotoxicity? Arq Bras Cardiol. 2022;118(6):1049-58. doi: 10.36660/abc.20210463.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons