

# Avanços na Sobrevida de Pacientes com Câncer de Mama Her2+: resultados de estudos clínicos com trastuzumab

## *Advances in Survival of Patients with Breast Cancer Her2+; results of the clinical trials with trastuzumab*

Jéferson José da Fonseca Vinholes\*  
Nise Hitomi Yamaguche\*\*

### Resumo

A incorporação de Trastuzumab na adjuvância de pacientes com câncer de mama apresentando expressão amplificada de Her-2/neu, resulta numa mudança dramática da sobrevida nesse grupo de pacientes nos últimos 10 anos. Embora pacientes com tumores metastáticos hormônio-dependentes apresentassem sobrevida prolongada, aquelas com Her-2/neu amplificado não se beneficiavam desse aspecto protetor, antes da introdução de Trastuzumab, apresentando prognóstico ruim. A análise combinada dos resultados de dois estudos, NSABP B-31 e NCCTG N-9831, ambos iniciados em 2000, demonstrou uma redução de risco de recidiva à distância de 53% em 3 anos e sugere que esse risco continua decrescendo ao longo do tempo. O Estudo Internacional HERA, para avaliação de uso adjuvante de Trastuzumab em câncer inicial de mama, em seqüência a regimes de quimioterapia, por 12 ou 24 meses, recém apresentou os resultados iniciais de seguimento mediano de 12 meses, indicando benefícios clínicos significativos na sobrevida livre de doença e tempo de recidiva.

### Palavras-chave

Câncer de mama de alto risco, anticorpos monoclonais, HER-2/neu amplificado, Her-2/neu-positivo, Trastuzumab.

### Abstract

The addition of Trastuzumab adjuvant to standard chemotherapy for patients with HER-2- positive primary breast cancer has dramatically changed the survival profile in this group of patients in the last ten years. Although patients with metastatic tumors hormone receptor-positive showed a prolonged survival, those with HER-2/neu amplification did not benefit from such protective aspect, thus presenting poor prognosis. The combined analysis of two clinical trials, NSABP B-31 and NCCTG N-9831, both launched in 2000, reports a 53% risk reduction of distant recurrence at three years, and suggests that such risk continues to decrease over time. The international multi-centric HERA Trial has also recently presented the results for a median 12 months follow up. HERA will compare 12 months vs. 24 months adjuvant Herceptin® in HER2-positive patients with primary breast cancer, and the initial results indicate a significant benefit in disease-free survival and recurrence free survival.

### Key Words

High-risk primary breast cancer, monoclonal antibodies, HER-2/neu amplification, HER-2/neu-positive, Trastuzumab.

\* Oncologista Clínico do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre - RS

\*\* Oncologista Clínica e Imunologista; Instituto Avanços em Medicina – São Paulo – SP.

A incorporação de Trastuzumab adjuvante ao tratamento quimioterápico padrão de pacientes com tumor primário de mama que apresentam expressão amplificada de Her-2/neu modificou de forma significativa a sobrevida nesse grupo de alto risco, nos últimos 10 anos. Embora pacientes com tumores

metastáticos hormônio-dependentes (RE+ ou RP+) apresentassem sobrevida prolongada, aquelas com Her-2/neu amplificado não se beneficiavam desse aspecto protetor, antes da introdução de Trastuzumab. A função do gene Her-2/neu encontra-se amplificada em aproximadamente 25-30% dos carcinomas de mama e está associado a mau prognóstico. Sua proteína, *c-erbB-2* ou *HER2/neu*, é um receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), com atividade da enzima tirosina cinase, que se encontra hiperativado em diversos tumores epiteliais, favorecendo a progressão tumoral. Os métodos diagnósticos para determinação de atividade HER-2 em células tumorais são a imunohistoquímica com análise de imagem quantitativa (IHC) de receptores transmembrana nas células e FISH (*fluorescence in situ hybridization*), que mensura a extensão da expressão do gene Her-2.

IHC correlaciona a intensidade de coloração das células tumorais com três graus:

- a) Favorável: intensidade de coloração < 1,7;
- b) Indeterminado: entre 1.7 e 2.3;
- c) Desfavorável: intensidade >2,4(1)

Outro método estabelece o padrão de resultados do IHC como:

- a) Negativo: 0 ou 1+;
- b) Indeterminado: 2+;
- c) Positivo: 3+.

FISH é considerado por alguns autores como o melhor teste para avaliação de atividade de HER-2 porque fornece uma melhor correlação com a resposta clínica ao Trastuzumab, especialmente nos casos em que o resultado do IHC foi "Indeterminado" ou quando existe um quadro clínico agressivo em contraste a um IHC "Favorável" ou "Negativo". A terapia com Trastuzumab deve ser considerada para os casos de IHC indicando tumor HER2-positivo (Desfavorável ou Positivo 3+) ou nos casos de IHC com resultado Indeterminado; ou ainda, com resultado do FISH HER2: com razão > 2.

## ESTUDOS CLÍNICOS DE TRASTUZUMAB ADJUVANTE

Diversos estudos clínicos têm avaliado a melhor combinação entre diferentes esquemas de quimioterapia e Trastuzumab adjuvante (4, 5, 6, 7, 8, 9), demonstrando que Trastuzumab adjuvante tem impacto favorável no aumento da sobrevida livre de doença, com um deles (Marty et al) registrando um significativo aumento na sobrevida global, em comparação aos estudos anteriores (9). O esquema mais comumente utilizado para Trastuzumab é uma dose inicial de ataque de 4 mg/kg em infusão de 90 minutos, seguida de doses semanais de 2 mg/kg que podem ser administradas em infusões de 30 minutos, se a dose inicial foi bem tolerada. Dois estudos iniciados em 2000, de forma independente, foram posteriormente aprovados para análise combinada de resultados: NSABP B-31 e NCCTG N-9831. Ambos avaliaram o uso de Paclitaxel e Trastuzumab após tratamento com Doxorubicina e Ciclofosfamida (AC) na adjuvância de tumor de mama hiperexpressando Her-2. O delineamento e os critérios de cada estudo estão descritos adiante.

### NCCTG N-9831 (10)

Este estudo incluiu 3.300 pacientes com câncer de mama invasivo e cirurgicamente ressecado, com linfonodo positivo, ou linfonodo negativo de alto risco:

- a) tumor primário >1 cm se negativo para receptor hormonal (ER-) ou >2 cm se ER positivo;
- b) hiperexpressão de proteína HER-2 (IHC 3+) ou gene amplificado (FISH+).

Após quimioterapia sistêmica com AC nas doses de: Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV e Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas por 4 ciclos (AC x 4), as pacientes foram randomizadas em três braços, sendo que:

- *Braço A* - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 12 semanas
- *Braço B* - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV semanalmente por 12 semanas seguido de Trastuzumab por 52 semanas;
- *Braço C* - Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente por 12 semanas juntamente com Trastuzumab, seguido de Trastuzumab semanalmente por 40 semanas.

A terapia endócrina ou radioterapia foi introduzida quando indicada.

**Objetivos Principais:** Sobrevida Livre de Doença (SVLD); Recidiva local, regional e à distância; Doença em mama contralateral, Cânceres invasivos primários-secundários; Óbito associado ou não à doença e sobrevida global (SVG).

**Objetivos Secundários:** Avaliar se Trastuzumab acrescenta benefícios para o esquema de QT adjuvante (AC + T) em câncer de mama HER-2 positivo; Comparar o impacto de Trastuzumab sequencial ao Paclitaxel com a administração concomitante e avaliar a toxicidade cardíaca.

**Plano de Monitoramento Cardíaco:** Revisão formal de Fração de Ejeção Ventricular (FEV); Análise preliminar após 100, 300, e 500 pacientes por braço terem completado AC e seguidos por no mínimo 6 meses.

**Toxicidade Cardíaca Registrada com a Introdução de Trastuzumab:**

- 1) Menos de 4% de aumento na incidência de cardiopatia congestiva e mortes entre Braço A e Braços B e C;
- 2) Na análise do nono mes, 500 pac./Braço com FEV reduzida ≤15% em comparação ao exame inicial, após AC:

- *Braço A* - 0.0% (95% IC de 0.0-0.7%);
- *Braço A versus Braço B* - 2.2% (95% IC de 1.1-3.8%);
- *Braço A versus Braço C* - 3.3% (95% IC de 2.0-5.1%).

**Resultados deste Estudo:**

13% de redução de recidivas no Braço B versus Braço A (p=0.2936);

36% de redução de recidiva no Braço C versus Braço B;

52% de redução de recidiva no Braço C versus Braço A (p=3x10<sup>-12</sup>). (Este dado foi estabelecido na análise combinada.)

O seguimento adicional irá determinar se esta tendência se manterá, pois as análises preliminares, inicialmente planejadas, serão realizadas.

### NSABP B-31 (11)

Este estudo randomizou pacientes em dois braços após 4 ciclos de AC a cada 3 semanas por 4 semanas (AC 4):

Doxorrubicina 60mg/m<sup>2</sup> IV Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup> IV. Os critérios de inclusão foram: câncer de mama invasivo e ressecado por mastectomia + dissecação axilar com linfonodos axilares acometidos, ausência de doença local ou à distância, funções hematológica, hepática e renal normais, nenhum tratamento prévio com Antraciclinas ou Taxanos e ausência de neuropatia sensorial ou motora significativa. As candidatas deveriam também ser HER-2 positivas por FISH ou 3+ IHC em teste realizado por laboratório de referência aprovado pelo estudo, apresentar FEV normal, não ter histórico prévio de cardiopatias, incluindo-se infarto do miocárdio, cardiopatia congestiva, angina pectoris ou arritmia dependentes de medicação, ausência de doença valvular clinicamente significativa ou hipertensão incontrolável.

**Braço 1** – 4 ciclos de Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 3 semanas, seguidos de Tamoxifen ou Anastrozol para RE+ ou RP+.

**Braço 2** - 4 ciclos de Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV a cada 3 semanas, com a primeira dose de Trastuzumab na primeira semana de Paclitaxel, por 51 semanas, (Paclitaxel + Trastuzumab), seguidos de Tamoxifen ou Anastrozol para RE+ ou RP+.

A dose de Paclitaxel foi posteriormente reduzida no Braço 2 para 80 mg/m<sup>2</sup>, em administrações semanais, por 12 semanas.

**Objetivos Principais:** sobrevida livre de doença (SVLD) com análise “by intent to treat”.

**Objetivos Secundários:** sobrevida global e tempo para a primeira recidiva.

**Análises:** análise preliminar dos primeiros 355 eventos de SVLD; análise definitiva após 710 eventos de SVLD e interrupção do estudo se equivalência for rejeitada  $p=0,0005$  ( $2p=0,001$ )

#### ANÁLISE COMBINADA DO NSABP B-31 E NCCTG N-9831 (4)

Ambos os estudos previam em seu planejamento o término antecipado se a análise interina demonstrasse a vantagem clínica significativa de uma estratégia terapêutica sobre as demais, com um valor de probabilidade  $p=0,0005$ . O tempo mediano de seguimento à época da análise preliminar combinada era de 2 anos (2,4 anos no B-31 e 1,5 anos no N-9831) e reflete os resultados combinados dos dois estudos. A população de pacientes avaliada totalizou 3,351 (50% com idade inferior a 50 anos), das quais 1.736 pacientes do B-31, com seguimento mediano de 2,4 anos, e 1615 do N-9831, com seguimento mediano de 1,5 anos. O limite de eficácia para revisão foi de 353 eventos de recidiva, com a primeira análise totalizando 395 eventos, dos quais 261 nos grupos tratados com Paclitaxel (controle) e 134 nos grupos de Trastuzumab, o que implica numa redução de 52% a favor do Trastuzumab.

O risco de recidiva foi reduzido em 45% no N-9831 e em 55% no NSABP B-31 (mediana de 50%). A comparação da sobrevida entre os grupos AC seguido de Paclitaxel + Trastuzumab e AC seguido de Paclitaxel mostrou uma vantagem a favor do Trastuzumab nos dois estudos, com 87% e 85% das pacientes com sobrevida livre de doença ao terceiro e quarto ano da randomização no B-31 e 87% e 86% no N-9831, respectivamente.

A taxa de risco de mortalidade apresentou uma redução de 33% nos grupos com Trastuzumab, apesar do seguimento mediano ser de apenas 2 anos ( $p=0,015$ ), traduzindo-se num aumento global da sobrevida livre de doença de 12% no terceiro ano e de 18% no quarto ano. Recidivas à distância foram registradas em 198 pacientes, das quais, 96 nos braços utilizando Trastuzumab e 102 nos grupos controle. A sobrevida global na comparação entre os grupos AC+T versus

AC+T+Trastuzumab no terceiro e quarto anos foi de 92% e 87% versus 94% e 91%, respectivamente.

A cardiotoxicidade associada ao Trastuzumab nessa população analisada nos dois estudos, foi responsável por cerca de 19,9% de interrupções do tratamento com o anticorpo monoclonal (incluindo-se 15% que não apresentavam cardiopatia congestiva): 2,1% no primeiro trimestre, 7,7% no segundo, 7,2 no terceiro e 2,9% no quarto. Os critérios para a continuação do tratamento com Trastuzumab baseiam-se na avaliação serial da Fração de Ejeção Ventricular.

#### ESTUDO HERA (HERceptin Adjuvant Trial) (12)

Este estudo incluiu 5.090 mulheres de 478 centros de 39 países (6 continentes), entre o período de dezembro de 2001 e maio de 2004. O objetivo do estudo é avaliar as vantagens em termos de sobrevida e qualidade de vida na terapia com Trastuzumab sequencial a tratamento quimioterápico padrão para câncer primário de mama. Em 2003, HERA foi ampliado para compensar por um perfil de risco melhor do que o esperado. Os critérios de inclusão foram: confirmação de hiperexpressão ou de amplificação de HER-2, linfonodo positivo ou linfonodo (sentinela) negativo com estadiamento  $\geq T1$  e, 4 ou mais ciclos de regime aprovado de quimioterapia (QT) adjuvante ou neo-adjuvante, FEV inicial  $\geq 55\%$  (ecocardiograma ou MUGA), perfil hormonal conhecido. A análise final do estudo está prevista para cerca de 2 anos após a última paciente ter sido arrolada estudo (ou 951 primeiros eventos).

**Delineamento do HERA:** Após tratamento com regime padrão de QT (Cirurgia + QT adjuvante ou QT neo-adjuvante com ou sem Radioterapia), as pacientes foram randomizadas em três braços:

- **Braço A:** Trastuzumab 8 mg/kg (primeira dose) 6 mg/kg a cada 3 semanas por 2 anos.

- **Braço B:** Trastuzumab 8 mg/kg (primeira dose) 6 mg/kg a cada 3 semanas por 12 meses.

- **Braço C:** Controle / Observação

**Objetivo Principal:** Tempo de sobrevida livre de doença;

**Objetivo Secundário:** Tipo do primeiro evento; sobrevida global; trastuzumab por 1 ano versus 2 anos.

Uma análise preliminar de eficácia foi programada para ocorrer ao registro de 475 eventos e uma análise primária central para 951 eventos. Os limites secundários são: sobrevida livre de recidiva e sobrevida global. A análise comparada de eficácia de Trastuzumab 24 meses versus 12 meses será feita em 2008. Três análises preliminares de segurança foram planejadas para eventos cardíacos:  $n = 300$ ,  $n = 600$  e  $n = 900$  pacientes.

A suspensão do tratamento deve ocorrer quando houver um aumento absoluto ( $\geq 4\%$ ) de eventos cardíológicos primários.

**Primeiros Resultados do HERA:** Com seguimento mediano de 12 meses, foram registrados 220 eventos no Braço de Observação (Braço C) versus 127 nos braços Trastuzumab (HER), com distribuição entre os tipos de primeiro evento como segue:

- **Metástase à distância:** Observação = 154 (70%) versus HER = 85 (67%)

- **Evento locorregional:** Observação = 50 (23%) versus HER = 27 (21%)

• *Câncer de mama contralateral*: Observação = 7 (3%) versus HER = 6 (5%)

• *Segundo câncer (não mamário)*: Observação = 6 (3%) versus HER = 3 (2%)

• *Óbito como primeiro evento*: Observação = 3 (1%) versus HER = 6 (5%)

Nos grupos que receberam o anticorpo monoclonal 85,8% das pacientes apresentavam sobrevida livre de doença versus 77,4% no braço OBS (P=0,0001).

**Sobrevida livre de recidiva**: O grupo de observação apresentou 78,7% de SVLD versus 87,2% para o grupo que recebeu o anticorpo.

**Efeitos Adversos**: Das 1736 pacientes incluídas no braço de observação e 1677 pacientes dos braços com anticorpo, 4,3% apresentaram efeitos adversos graus 3 ou 4 em OBS contra 7,9% em HER. O percentual de pacientes com no mínimo 1 efeito adverso sério foi de 4,7% no Braço C versus 7% dos Braços A e B. Ocorreram 3 óbitos no Braço C, um por parada cardíaca, um suicídio e o terceiro por causa desconhecida. Nos Braços A e B, houve 6 óbitos: um por derrame cerebral, um por acidente vascular-cerebral, uma morte súbita, uma por apendicite, e duas por causa desconhecida. Houve 143 casos de interrupção de administração de Trastuzumab (8,5%), sendo 6% delas por questões de segurança e 2,5% por desistência de pacientes.

**Conclusões da avaliação do HERA aos 12 meses de Trastuzumab**:

• A administração de Trastuzumab a cada 3 semanas por 12 meses, a pacientes com carcinoma de mama HER-2 positivo, em seqüência a um regime de quimioterapia adjuvante, prolonga significativamente a sobrevida livre de doença e o tempo livre de primeira recidiva.

• Trastuzumab reduz significativamente o risco de metástases à distância.

• Os benefícios clínicos de Trastuzumab independem das características clínicas das pacientes, presentes no momento de sua introdução, tais como perfil linfonodal, hormonal, etc, ou do tipo de regime de quimioterapia adjuvante recebida.

• O tratamento com Trastuzumab está associado com uma baixa incidência de cardiopatia congestiva sintomática severa, mas que requer seguimentos mais prolongados para melhor quantificação deste risco.

• Todas as pacientes continuam sob seguimento para avaliação de segurança a longo prazo. As pacientes do Braço C receberão a opção de tratar-se com Trastuzumab (Diretrizes em preparação.)

• Os resultados referentes à duração ótima do tratamento com Trastuzumab serão avaliados em 2008.

• Os dados deste estudo indicam que o uso de Trastuzumab (Herceptin®) como tratamento adjuvante para o câncer inicial de mama HER-2 positivo é recomendável para essas pacientes de alto risco.

## CONCLUSÕES

Os benefícios clínicos da quimioterapia adjuvante em associação com Trastuzumab parecem ser superiores aos do tratamento com Trastuzumab sequencial, embora este esquema também favoreça a sobrevida livre de doença e reduza o risco de recidiva. No

entanto, observa-se maior cardiotoxicidade na concomitância QT + Trastuzumab. O uso de Trastuzumab em seqüência a um esquema contendo antraciclina é preocupante quanto a esse aspecto. A favor do uso concomitante à quimioterapia, existem evidências de estudos pré-clínicos que demonstraram uma ação sinérgica com alguns agentes quimioterápicos, sugerindo que Trastuzumab pode aumentar o efeito pró-apoptótico da quimioterapia (13).

Quanto à duração do tratamento com Trastuzumab, os resultados atuais sugerem 12 meses de tratamento, enquanto se aguarda a avaliação do estudo HERA para 2008 e um maior seguimento no B-31 e N-9831. Embora pacientes de outro estudo clínico estejam recebendo tratamento contínuo com trastuzumab por 5 a 9 anos, desde o início desse estudo, não existe recomendação para esta prática fora do contexto de estudos clínicos (14).

## REFERÊNCIAS

- Horton J.: Trastuzumab Use in Breast Cancer: Clinical Issues. *Cancer Control* 2002 (Vol.9) (6):499-507.
- Mas RD, Press M, Anderson S, et al.: Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) in patients selected by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol*. 2001 (20) :85 (abstract)
- Vogel CI, Cobleigh M, Tripathy D, et al.: Superior outcomes with Herceptin (trastuzumab) in fluorescence in situ hybridization (FISH) selected patients. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol*. 2001 (20) :86 (abstract)
- Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al.: Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001 (19) 2587-95.
- Nabholtz JM, Pienkowski T, Mackey J, et al. : Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of BCIRG 001 study. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol*. 2001 (20):141 (abstract)
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 (344):783-92.
- Tan-Chiu E, Piccard M.: Moving forward: Herceptin in the adjuvant setting. *Oncology* 2002 (63) (suppl 1) :57-63.
- Tedesco KL, Thor AD, Johnson Y, et al.: Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER2 3+ overexpressing and in fluorescence in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 2002 (22):1800-08.
- Marty M, Cognetti D, Maraninchi D, et al.: Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer given as first line treatment: Results of a randomized phase II trial by the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 2005 (23): 19 ; 4265-74.
- Perez EA, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufman P, on Behalf of NCCTG, ECOG, SWOG, CALGB NCCTG N9831 May 2005 Update ASCO, Scientific Session, May19, 2005
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. : Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel with or without Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients with HER-2 Positive Operable Breast Cancer ASCO 2005 Annual Meeting: Late-breaking session. May 19, 2005.
- Martine J. Piccart-Gebhart on behalf of: The Breast International Group (BIG), NON-BIG participating groups, Independent sites, F. Hoffmann – La Roche Ltd. First Results Of The Hera Trial. ASCO 2005 Annual Meeting, Scientific Session, May 16, 2005
- Pegram MD, Lopez A, Konecny G, et al.: Trastuzumab and chemotherapeutics: Drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 2000 (27) (suppl 11): 21-25.
- Vogel CL, Tan-Chiu E.: Trastuzumab Plus Chemotherapy: Convincing Survival Benefit or Not? *J Clin Oncol* 2005 (23) (19): 4247-50.