

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação epidemiológica das pacientes com câncer de mama tratadas com trastuzumabe no Hospital de Base de Brasília

Epidemiologic evaluation of patients with breast cancer treated with trastuzumab in Hospital de Base de Brasília

Tiago Pádua Santos¹, Márcio Almeida Paes¹, Ana Carolina Salles de Mendonça Ferreira¹, Thaisa Campos²

¹ Médico, oncologia clínica, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília-DF, Brasil.

² Enfermeira, pesquisa clínica em oncologia/colaboradora.

PALAVRAS-CHAVE

Câncer de mama;
 Trastuzumabe

RESUMO

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo de todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidas em um hospital de grande porte da cidade de Brasília, e que tiveram o Trastuzumabe como parte de seu tratamento, no período de 1 ano e 11 meses (Fevereiro de 2011 a Dezembro de 2012).

Os dados das pacientes foram colhidos nos prontuários deste mesmo hospital. Foram contabilizadas tanto as pacientes que já tinham sido submetidas ao tratamento prévio quanto as pacientes em tratamento vigente. As informações foram colhidas, tendo como principais variáveis: idade, sexo, estadió clínico, status do HER-2, FISH, receptor de estrógeno e progesterona, tempo de uso do Trastuzumabe, tratamento neoadjuvante, adjuvante ou paliativo e presença de toxicidade cardíaca pelo Trastuzumabe.

KEYWORDS

Breast cancer;
 Trastuzumab

ABSTRACT

This is an observational, cross-sectional and retrospective study, of all patients with diagnosis of breast cancer treated at a large hospital in the city of Brasilia, and had Trastuzumab as part of their treatment within 1 year and 11 months (February 2011 to December 2012).

Data from patients were collected from medical records of the same hospital. Were accounted for both patients who had undergone, previous treatment, as patients in treatment effect. The information was collected, and the main variables: age, sex, clinical stage, HER-2 status, FISH, estrogen receptor and progesterone, time of use of Trastuzumab, neoadjuvant, adjuvant or palliative, and presence of cardiotoxicity of Trastuzumab.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Cerca de 1,4 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados

para o ano de 2008 em todo o mundo, o que representa 23% de todos os tipos de câncer.¹

Em 2012, espera-se para o Brasil 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres. Neste mesmo ano para Brasília foi estimado 880 novos casos e de acordo com os registros de atendimento do Hospital de Base, foram atendidos 402 pacientes neste mesmo período, o que equivale a 45%

ENVIADO: 26/09/2013 | APROVADO: 31/10/2013

do atendimento total do Distrito Federal em 2012. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (69/100 mil), Sul (65/100 mil), Centro-Oeste (48/100 mil) e Nordeste (32/100 mil).¹

Apesar de ser considerado um câncer com possível bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. A sobrevida média após cinco anos na população de países desenvolvidos tem apresentado um discreto aumento, em torno de 85%. Entretanto, nos países em desenvolvimento, a sobrevida fica em torno de 60%.¹

O câncer de mama é uma doença heterogênea e fenotipicamente diversa, com vários subtipos biológicos que apresentam comportamento clínico distinto. A amplificação ou superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) está presente em 18 a 20% dos cânceres de mama. Pacientes com câncer de mama inicial (EC I a III) que apresentam positividade para o HER2 devem ser tratados com quimioterapia e Trastuzumabe adjuvante.²

A superexpressão do HER2 tem sido considerada como um fator prognóstico adverso, associado com um alto risco de recorrência, recorrência precoce e relativa resistência à quimioterapia.^{3,4} Os pacientes com expressão do HER2 tendem a apresentar menor expressão dos receptores hormonais, em relação aos pacientes com expressão do HER2 negativo.⁵

A partir de 2005, cinco estudos randomizados começaram a avaliar a adição do Trastuzumabe, um anticorpo monoclonal contra a expressão da proteína HER2, no tratamento adjuvante em pacientes com câncer de mama com superexpressão do HER2. Sendo os estudos NSABP B-316, o estudo HERA7 e o estudo BCRIG 0068 os estudos com maior número de pacientes (todos com mais de 3.200 pacientes).

O benefício do Trastuzumabe na adjuvância foi confirmado em uma metanálise publicada em 2012 composta por 8 estudos que envolvia em torno de 12.000 pacientes. Este estudo mostrou aumento de SLD (OR 0,60, IC 95%, 0,50 a 0,71), independente da duração do uso do Trastuzumabe ou do esquema de quimioterapia associado. Houve também aumento na sobrevida global (OR 0,66, IC 95%, 0,57 a 0,77). O uso do Trastuzumabe durante 12 meses foi associado com aumento de SG (OR 0,67, IC 95% 0,57

a 0,80), enquanto que o uso por ≤ 6 meses não foi estatisticamente significativo (OR 0,55, IC 95%, 0,27 a 1,11). Da mesma forma o uso concomitante à quimioterapia foi superior que o uso sequencial (OR 0,85, IC 95%, 0,43 a 1,67). Associado ao benefício de SG, o Trastuzumabe também foi associado com o risco de cardiotoxicidade, de 0,5 a 4,1%, principalmente redução da fração de ejeção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva.⁹ A última atualização do estudo HERA10 em 2012, após um segmento de 8 anos, mostrou que não há diferença em SLD com o uso do Trastuzumabe adjuvante durante 1 ou 2 anos.

Os estudos mostram benefício do uso do Trastuzumabe para pacientes com câncer de mama com as seguintes características: HER2 superexpresso com linfonodo positivo ou em pacientes com linfonodo negativo alto risco (tumor > 1 cm).¹¹

Embora o benefício do Trastuzumabe não tenha sido avaliado, em estudos randomizados fase III, em pacientes com tumores ≤ 1 cm, é amplamente aceito que o tratamento com Trastuzumabe e quimioterapia possa reduzir o risco de recorrência em mais de 50%. Alguns guidelines (NCCN) sugerem que Trastuzumabe e quimioterapia devam ser utilizadas em pacientes com HER2 positivo, linfonodos negativos e tumor entre 0,6 e 1,0 cm (T1b) ou para micrometástase linfonodal (pN1mi)¹² e que o tratamento adjuvante tenha duração de 52 semanas.

Com relação aos casos dos pacientes com câncer de mama metastático, em torno de 20% apresentam superexpressão do HER2, um receptor de glicoproteína transmembrana com atividade tirosina-quinase e está associado com aumento da taxa de recorrência da doença e pior prognóstico. Porém terapias dirigidas ao HER2, especificamente, o Trastuzumabe, tem se tornado importante ferramenta no tratamento do câncer de mama metastático HER2 superexpresso. Este está associado com aumento da sobrevida e é indicado no tratamento do câncer metastático em 1ª linha e após progressão da doença.^{13, 14}

Existem poucos estudos avaliando o uso do Trastuzumabe em 1ª linha em pacientes que receberam essa medicação no tratamento adjuvante.¹⁵ Em pacientes que recidivam após 12 meses de completar o tratamento adjuvante é recomendado o tratamento com em 1ª linha com Trastuzumabe e um taxano. Em pacientes em que a recidiva ocorre durante o tratamento adjuvante ou até 1 ano após o término do tratamento, é recomendando o tratamento com Lapatinibe associado com quimioterapia.²

O Trastuzumabe pode ser administrado como monoterapia ou em combinação com endocrinoterapia, quimioterapia, ou outro agente biológico como o Pertuzumabe. Em pacientes sem doença visceral, assintomático ou doença com evolução lenta é mais adequado o tratamento com endocrinoterapia associado com Trastuzumabe. Quando indicado a quimioterapia essa geralmente é

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Tiago Pádua Santos

SQN 410, Bloco M, apt 112, Asa Norte, Brasília-DF, Brasil, CEP 70865-130. Telefone: 55 61 3315 1388. Fax: 55 61 3035 8225. Internet: drtiagopadua@hotmail.com.

com agente único. São agentes quimioterápicos que podem ser associados com Trastuzumabe: paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, gemcitabina, derivados de platina.^{16, 17, 18}

A continuação do uso do Trastuzumabe após a progressão da doença foi avaliada em um estudo com Trastuzumabe mais capecitabina vs capecitabina isolada e mostrou benefício em tempo para progressão (8,2 vs 5,6 meses) e em sobrevida global (25,5 vs 20,4 meses).¹⁹

Desta forma o objetivo deste trabalho é relatar o perfil das pacientes com câncer de mama que em algum momento do tratamento (neoadjuvante, adjuvante ou paliativo) receberam Trastuzumabe em um hospital da rede pública, o Hospital de Base de Brasília (HBDF).

■ MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, transversal e retrospectivo de todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama em uso de Trastuzumabe, atendidas em um hospital de grande porte da cidade de Brasília no período de 1 ano e 11 meses (Fevereiro de 2011 a Dezembro de 2012).

Os dados das pacientes foram colhidos nos prontuários deste mesmo hospital, que possui uma elevada demanda de atendimento a pacientes portadoras de câncer de mama. A informação sobre as pacientes que receberam o Trastuzumabe foi obtida a partir do banco de dados das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APACs) referente à autorização de utilização do Trastuzumabe em pacientes com câncer de mama emitida pela Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Foram contabilizadas tanto as pacientes que já tinham sido submetidos ao tratamento prévio quanto as pacientes em tratamento vigente. As informações foram colhidas, tendo como principais variáveis: idade, sexo, estadió clínico, status do HER-2, FISH, receptor de estrógeno e progesterona, tempo de uso do Trastuzumabe, tratamento neoadjuvante, adjuvante ou paliativo e presença de toxicidade cardíaca pelo Trastuzumabe.

Não foi necessário o uso do termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente, pois o trabalho consistiu unicamente na coleta de dados contidos nos prontuários das pacientes.

■ RESULTADOS

Na Instituição pesquisada, foram identificadas 52 pacientes, todas mulheres, com idade média de 47,6 anos (26 a 64 anos), sendo que 62% das pacientes ainda estavam em uso de Trastuzumabe, no período de coleta dos dados, 35% já tinham completado o tratamento e 2% perderam o segmento.

Destas 52 pacientes, 2% no estadió clínico I, 25% no estadió II, 62% no estadió III e 12% no estadió IV (Gráfico 1). O status hormonal estava disponível em 50

pacientes, sendo receptor de estrogênio positivo em 44% e negativo em 56%; e sendo receptor de progesterona positivo em 36% e negativo 64% (Tabela 1). O status do HER-2 estava disponível em 51 pacientes, sendo 2+ em 21%, 3+ em 75% e classificado como positivo em 2% dos pacientes. O teste de FISH HER-2 foi realizado em 36

Gráfico 1. Distribuição das pacientes com câncer de mama em uso de Trastuzumabe de acordo com o Estadió Clínico.

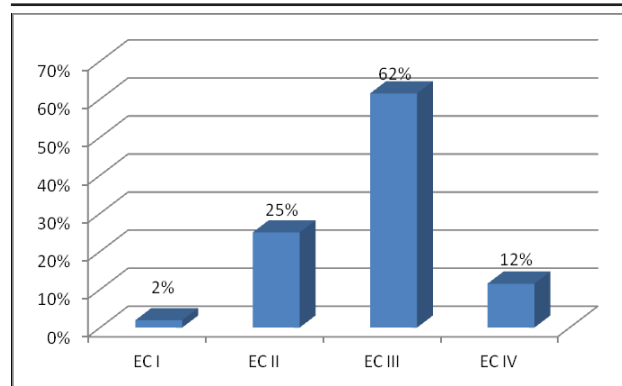


Tabela 1. Perfil de Imunohistoquímica das pacientes com câncer de mama em uso de Trastuzumabe.

Total: 52	Positivo	Negativo	Não realizado
Receptor Estrógeno	22	28	2
Receptor Progesterona	19	32	1

pacientes e não estava disponível em 1 paciente.

O Trastuzumabe foi utilizado com intenção adjuvante em 39 (75%) dos pacientes, com intenção paliativa em 11 (21%) pacientes, com intenção neoadjuvante em 1 (2%) paciente e utilizado tanto na adjuvância quanto na palição em 1 (2%) dos pacientes (Gráfico 2). O tratamento foi suspenso por toxicidade cardíaca em 6 (11%) pacientes de forma definitiva por queda da fração de ejeção (FE) ventricular (FE < 55% ou queda > 10% em relação a FE basal) e foi descontinuado devido progressão de doença em 6 (11%) pacientes e devido perda de seguimento em 2 (4%) pacientes (Tabela 2).

Os 18 pacientes que não estavam mais em uso de Trastuzumabe o utilizaram em média por 264 dias (50 a 475 dias).

■ DISCUSSÃO

O câncer de mama é o mais comum e a principal causa de morte entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano.¹ A amplificação do receptor de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) está presente em aproximadamente 18 a 20% dos cânceres de mama²⁰ e essa superexpressão está associada com pior prognóstico

Gráfico 2. Distribuição das pacientes com câncer de mama em uso de Trastuzumabe de acordo com o tipo de tratamento.

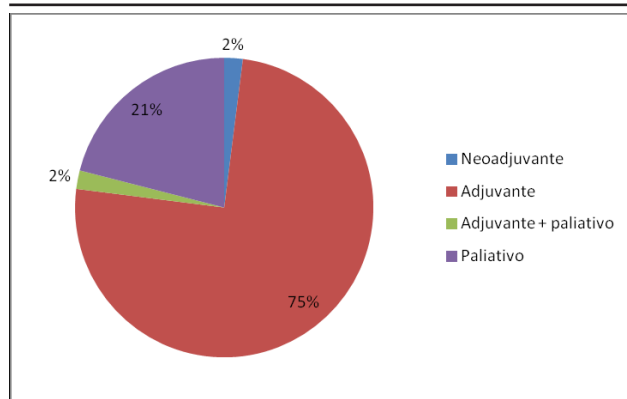


Tabela 2. Motivo de suspensão do Trastuzumabe nas pacientes que já completaram o tratamento.

Motivo da suspensão do tratamento	Total: 14
Cardiotoxicidade	6
Progressão de doença	6
Perdeu segmento	2

e altas taxas de recorrência da doença. Porém terapias dirigidas ao HER2, especificamente o Trastuzumabe tem se mostrado um importante agente no tratamento do câncer de mama, tanto na doença metastática (paliativo), como na doença inicial (adjuvante e neoadjuvante).

Os dados apresentados neste levantamento epidemiológico nos mostra que apesar de o Trastuzumabe ainda não estar padronizado como medicação para o tratamento dos pacientes com câncer de mama atendidos na rede pública de saúde, um número considerável de pacientes (52 pacientes) pôde ter acesso a esta medicação nesses quase 2 anos em que a Secretaria de Saúde do Distrito Federal a disponibiliza através de processo administrativo interno. Vemos também que a maioria das pacientes (75%) utilizou o trastuzumabe no tratamento adjuvante e apenas 20% no tratamento paliativo.

Considerando que a amplificação do HER-2 está presente em 20% dos tumores de mama, era esperado que aproximadamente 150 pacientes apresentassem amplificação do HER-2, porém encontramos apenas 52 pacientes na Instituição pesquisada. No entanto, os dados apresentados neste trabalho não refletem a porcentagem de todas as pacientes que apresentavam amplificação do HER-2, apenas as pacientes em que o Trastuzumabe foi oferecido. Pode-se entender que algumas pacientes não apresentassem indicação clínica do Trastuzumabe mesmo com a amplificação do HER-2, como exemplo, em pacientes que não apresentavam KPS adequado para o tratamento

sistêmico ou pacientes com HER-2 2+ em que o FISH não foi solicitado e não teve a amplificação do HER-2 devidamente comprovada.

Os estudos NSABP B-31 e o BCRIG 006 mostram positividade de receptor de estrogênio de 49 a 54%, nos dados avaliados este foi positivo em 44%. Já o receptor de progesterona nestes estudos foi positivo em 38 a 42%, enquanto na Instituição estudada este foi positivo em 36%. Porém comparações entre estes estudos não é adequada pela diferença no número de pacientes, enquanto estes foram realizados com mais de 3.200 pacientes, o presente trabalho apresenta apenas 52 pacientes, uma vez que é o relato de apenas uma Instituição.

Um dado que chama a atenção é a maior incidência de toxicidade cardíaca levando a suspensão do Trastuzumabe. Enquanto a literatura mundial nos mostra uma incidência de 0 a 4,1%²¹, nas pacientes do presente estudo essa porcentagem foi de 11%, quase 3 vezes superior. Talvez influenciado por condições socioeconômicas menos favorecidas ou por um diagnóstico em estádios mais avançados o que conseqüentemente comprometeria o performance status da paciente.

Apesar de vários estudos mostrarem benefício tanto em sobrevida livre de doença como em sobrevida global há quase uma década, esta medicação ainda não está, de fato, disponível para tratamento na rede pública de saúde. Porém a previsão é que esteja disponível em 2013.

Avaliações epidemiológicas como essas são importantes para conhecer melhor o perfil dos pacientes e assim oferecer um tratamento mais adequado, com drogas mais modernas e eficientes, lembrando sempre que não são isentas de complicações.

■ CONFLICTS OF INTEREST

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar.

■ REFERENCES

1. Instituto Nacional do Câncer. www.inca.gov.br/estimativa/2012
2. UpToDate®. <http://www.uptodate.com/home>
3. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*2006;295(14):1658.
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9 Edition:106; 1401 - 1446.
5. Mazouni C, Kau SW, Frye D, et al. Inclusion of taxanes, particularly weekly paclitaxel, in preoperative chemotherapy improves pathologic complete response rate in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18:874.
6. Perez EA, Romond EH, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part. I. Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007:512.
7. Piccart-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
8. Valero V, Slamon DJ, et al. Efficacy results of node-negative HER2-positive amplified breast cancer subset from BCRIG 006

- study: A phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab (TCH). *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl; abstr 553).
9. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD006243.
 10. Goldhirsch A, Piccart M, Procter M, et al. HERA Trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23:ixe2.
 11. Perez EA, Romond EH, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients HER2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part. I. Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007:512.
 12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on May 15, 2012).
 13. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010; 28:92.
 14. McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 2002; 62:209.
 15. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110:965.
 16. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007; 110:965.
 17. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:3853.
 18. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2722.
 19. Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27:1999.
 20. Hudis, CA. Trastuzumab – Mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357(1):39-51.
 21. Martin D. Abelloff, MD, James O. Armitage, MD, et al. *Abelloff's Clinical Oncology*, 4th edition: 95.