

RELATO DE CASO

Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso

Prolonged response for 43 cycles of trastuzumab entansine (T-DM1) in a patient with metastatic breast cancer with HER2 overexpression: case report

Larissa Andressa Orsolini¹, Ruffo Freitas-Junior¹, Luiz Fernando Jubé Ribeiro¹, Geraldo Silva Queiroz¹, Tâmara Naves Moraes¹

Descritores

Neoplasias
Mama
Metástase neoplásica
Quimioterapia
Anticorpos monoclonais

Keywords

Neoplasms
Breast
Neoplasm metastasis
Drug therapy
Antibodies, monoclonal

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de uma paciente portadora de câncer de mama metastático com superexpressão de HER2 que fez uso de trastuzumabe entansina (T-DM1), enquanto randomizada em um estudo clínico de fase III e que apresentou resposta completa e duradora das lesões alvo. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a paciente e revisão de questionários aos quais a paciente foi submetida. Este relato de caso se justifica devido à longa duração de resposta clínica e à segurança de T-DM1 como nova droga antiHER.

ABSTRACT

The objective of this study was to report a case of a patient with metastatic breast cancer overexpressing HER2 that was randomized to receive trastuzumab entansine (T-DM1), while participating in a randomized phase III clinical trial, who has showed complete response of the target lesions. The data were obtained through review of medical records, interview with the patient and review of the study questionnaires. This case report is justified due to the very long clinical response to the T-DM1 and also to the safe profile of this novel anti-HER agent.

Trabalho realizado pelo Setor de Pesquisa Clínica do Serviço de Ginecologia e Mama da Associação de Combate ao Câncer em Goiás Hospital Araújo Jorge (ACCG-HAJ) – Goiânia (GO), Brasil.

¹Setor de Pesquisa Clínica do Serviço de Ginecologia e Mama da ACCG-HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Ruffo Freitas-Junior – Rua 239, 206, subsolo, prédio Albergue Filhinha Nogueira, Setor Universitário – CEP: 74605-070 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: ruffojr@terra.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 12/07/2015. **Aceito em:** 03/08/2015

Introdução

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres brasileiras, correspondendo a 22% dos casos novos a cada ano¹, sendo mais comum em mulheres acima de 50 anos². No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, provavelmente porque parte dos casos são diagnosticados em estágio avançado; porém, já se observa redução da mortalidade em alguns estados^{3,4}.

Na população mundial, a sobrevida média após 5 anos é de 61%, conforme reportado recentemente no estudo Concord-2⁵, sendo, que na cidade de Goiânia, a sobrevida global em 60 meses para mulheres tratadas entre 1995 e 2003 foi de 72%⁶.

O câncer de mama metastático (CMM) é incurável, e o objetivo primário do tratamento é estender a vida e aliviar os sintomas enquanto se preserva a qualidade de vida. A super-expressão de HER2 é observada em aproximadamente 20% dos cânceres de mama humanos e está associada ao crescimento agressivo e mau prognóstico desses tumores⁷.

O desenvolvimento de trastuzumab na década de 1990 forneceu às mulheres com tumores com superexpressão de HER2 um resultado evidentemente melhor do que era possível apenas com quimioterapia. Houve aumento na taxa e duração da resposta, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global⁸.

De acordo com estudos clínicos, para paciente com CMM HER positivo, o tratamento de primeira linha com a combinação de trastuzumabe e taxano apresenta vantagem na sobrevida, porém, praticamente todos os pacientes apresentaram progressão de doença e necessitaram de terapias paliativas adicionais^{8,9}; fazendo com que sejam pesquisadas novas perspectivas na falha terapêutica do trastuzumabe, quer com novas drogas^{10,11}, quer com terapêutica combinada¹².

O objetivo do presente estudo foi relatar o caso de uma paciente portadora de CMM incluída em um estudo clínico de fase III, que recebeu trastuzumabe entansina durante 43 ciclos, por aproximadamente 3 anos, descontinuada devido à hepatotoxicidade e que apresentou resposta completa da lesão alvo após sua descontinuação de um estudo clínico.

Relato do caso

Dados demográficos

Paciente de 64 anos, do sexo feminino, etnia latina, raça branca, brasileira, natural de Goiás, casada.

História médica

A paciente procurou o serviço de oncologia em abril de 2009 queixando-se de nódulo em mama direita. Quadro concomitante de hipertensão arterial sistêmica, tratando com lisinopril, e hipotireoidismo tratado com levotiroxina. Fez uso de reposição hormonal. Não etilista e não tabagista. Menarca aos 14 anos, G4 P4N 0, teve o primeiro filho com 18 anos, amamentou todos os filhos. Relata que a mãe teve câncer de colo uterino.

Aos 59 anos apresentou microcalcificações pleomórficas, agrupadas, na junção dos quadrantes mediais da mama direita associadas a nódulo espiculado mal definido, visualizado por mamografia bilateral.

Em abril 2009 foi submetida à biópsia esterotáxica da lesão. A histologia revelou carcinoma ductal infiltrante, grau III, medindo 1,5 cm, com receptores hormonais negativos e HER2 3+.

Paciente foi submetida à setorectomia e biópsia de linfonodo sentinela. A nova histologia revelou carcinoma ductal infiltrante residual, medindo 0,5 cm, margens livres e linfonodo sentinela negativo para neoplasia. Foi estagiado como pT1N0M0. Optou-se por quimioterapia com regime utilizando doxorubicina e ciclofosfamida (AC) durante seis ciclos. Posteriormente, a paciente usou trastuzumabe adjuvante, tendo iniciado em outubro de 2009, e paralelamente fez radioterapia 55 Gy, na mama.

Em maio de 2010 apresentou recidiva na mama tratada, representada por lesão ulcerada de pele, medindo aproximadamente 0,5 cm. Após o novo diagnóstico a paciente foi submetida à mastectomia de resgate, seguida por quimioterapia com docetaxel e trastuzumabe.

Em agosto de 2009, ainda em curso de trastuzumabe, a paciente apresentou outra recidiva no plastrão. Na ocasião, observando a fase de inclusão no estudo clínico BO21977 EMILIA: “Um estudo de fase III, aberto, randomizado, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança de Trastuzumabe-MCC-DM1 *versus*. Capecitabina + Lapatinibe em pacientes com câncer de mama HER2 positivo localmente avançado ou metastático que tenham recebido terapia prévia com Trastuzumabe”^{10,11}, a paciente foi encaminhada para o Centro de Pesquisas da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, Hospital Araújo Jorge. Após a triagem e confirmação de todos os critérios de inclusão, a paciente foi randomizada no braço de T-DM1 (trastuzumabe entansina).

Tratamento em estudo

Os frascos de trastuzumabe-MCC-DM1 (trastuzumabe entansina) ficaram refrigerados de 2 a 8°C, com monitoramento da temperatura diariamente. A paciente foi randomizada no estudo clínico em setembro de 2010 e alocada no braço de T-DM1, com a dose inicial de 3,6 mg/kg, por via endovenosa, durante 90 minutos, a cada 21 dias. Após cada infusão, a paciente era observada por 30 minutos, a fim de se avaliar possíveis eventos adversos.

A administração da medicação ocorria apenas quando a avaliação clínica e os testes laboratoriais eram aceitáveis. De acordo com o protocolo do estudo, atrasos e reduções de doses eram permitidos para garantir a segurança da paciente.

Avaliações do estudo clínico

As avaliações do tratamento para cada ciclo compreendiam três visitas, classificadas como: Visita 1 ou Dia 1, para o dia de administração de trastuzumabe entansina; Visita 2 ou Dia 8, para avaliações hematológicas e bioquímicas realizadas após 7 dias de administração de trastuzumabe entansina; e Visita 3 ou Dia 15, para avaliações hematológicas e bioquímicas realizadas após 14

dias da administração de trastuzumabe entansina. Essas três avaliações por ciclo foram realizadas até o ciclo 29. A partir do ciclo 30, apenas as avaliações para a Visita 1 ou Dia 1 eram realizadas.

Na visita 1 ou Dia 1 de cada ciclo e, antes de qualquer procedimento do estudo, era aplicado um questionário de qualidade de vida, definido como FACT-B (Questionário de Avaliação Funcional de Terapia de Câncer – Mama) e uma Escala de Avaliação de Diarreia (DAS). Após o ciclo 30, os FACT-Bs foram aplicados apenas em ciclos ímpares e não foi necessário aplicar a DAS a partir do ciclo 33.

A avaliação de como a doença da paciente estava progredindo e de como afetava suas habilidades de vida diária, a fim de determinar o tratamento e o prognóstico apropriado, foi mensurada pelo método de performance status ECOG (PS-ECOG) (*Eastern Cooperative Oncology Group* ou Escala de Condição de Desempenho do Grupo Cooperativo de Oncologia Oriental).

O PS-ECOG inicial era graduado como 0 (zero) e se manteve nessa escala durante todas as avaliações do estudo. Paciente foi considerada totalmente ativa e sem restrições associadas à doença.

Além de avaliações laboratoriais, durante o Dia 1 também eram realizados outros procedimentos: exame físico limitado, acompanhamento do peso corporal, relação de medicamentos concomitantes e monitoramento de hospitalizações e eventos adversos. Para os Dia 8 e Dia 15, apenas avaliações laboratoriais e acompanhamento de hospitalizações e eventos adversos eram realizados.

A cada seis semanas era realizada avaliação tumoral através do método de tomografia computadorizada seguindo os parâmetros do RECIST 1.0 para avaliação de lesões mensuráveis e não mensuráveis. As avaliações compreendiam as regiões torácica e abdominal. As lesões encontradas foram acompanhadas durante todas as avaliações.

Considerando a possibilidade de cardiotoxicidade pelo trastuzumabe entansina, uma varredura com ecocardiograma era realizada a cada 12 semanas.

Plano de segurança

Durante a condução do estudo, para o braço de tratamento com trastuzumabe entansina, o plano de segurança foi baseado em toxicidades não clínicas, experiência clínica com essa molécula (T-DM1) em estudos em andamento e toxicidades clínicas relacionadas aos seus componentes (trastuzumabe e maitansina).

Conforme a Tabela 1, um ecocardiograma era realizado a cada três meses, com monitoramento da fração de ejeção ventricular (FEV).

A toxicidade hematológica também era observada como evento adverso esperado ao uso de trastuzumabe entansina e modificações de dose puderam ser aplicadas para controle das alterações hematológicas. Um comparativo dos exames hematológicos a cada três ciclos pode ser acompanhado na Tabela 2.

A hepatotoxicidade com elevações transitórias das enzimas hepáticas também foi observada nos estudos com T-DM1. Modificações

Tabela 1. Monitoramento da fração de ejeção ventricular, através de ecocardiograma, a cada três meses

Ciclo e data do exame	FEVE
09/2010 – Randomização	66%
22/12/2010 – Ciclo 5	69%
17/03/2011 – Ciclo 9	72%
07/06/2011 – Ciclo 12	68%
31/08/2011 – Ciclo 15	67%
28/11/2011 – Ciclo 19	78%
16/02/2012 – Ciclo 22	71%
10/05/2012 – Ciclo 26	75%
31/07/2012 – Ciclo 29	65%
26/10/2012 – Ciclo 33	67%
17/01/2013 – Ciclo 37	73%
22/04/2013 – Ciclo 41	67%
17/07/2013 – Descontinuação	69%

Tabela 2. Acompanhamento hematológico das enzimas hepáticas, a cada três ciclos

Ciclo	Hemoglobina g/dL	Plaquetas giga/L	Leucócitos /mm ³	TGO U/L	TGP U/L	Bilirrubina total mg/dL
01	12,5	177	8.940	32	19	0,33
04	13,4	158	3.490	43	18	0,40
07	13,4	108	3.170	46	19	0,62
10	13,4	106	4.240	59	24	1,00
13	13,7	81	3.250	56	23	1,12
16	13,0	104	3.270	64	26	1,31
19	12,6	72	2.730	64	25	1,00
22	12,2	83	2.930	64	27	1,27
25	12,5	86	2.560	65	22	1,31
28	12,2	79	2.860	59	20	1,21
31	12,1	132	2.420	56	17	1,57
34	12,1	89	2.760	64	21	1,63
37	11,5	70	2.590	63	22	1,64
40	12,0	65	2.280	61	15	1,86
43	12,5	66	2.890	60	18	2,20

TGO: transaminase glutâmica oxalacética; TGP: transaminase glutâmica pirúvica. Valores de referência (fonte: laboratório local): hemoglobina (12–16 G/dL); plaquetas (150–400 giga/L); leucócitos (4.500–10.000/mm³); TGO (11–39 U/L); TGP (11–41 U/L); bilirrubina total (0–1,2 mg/dL).

de dose também eram aplicadas para que a paciente tivesse função hepática adequada. A Tabela 2 elucida o acompanhamento laboratorial das enzimas hepáticas da paciente a cada três ciclos.

Modificações de doses

Em dezembro de 2011, durante o ciclo 19, os exames laboratoriais revelaram trombocitopenia e neutropenia grau II, que persistiram por 22 dias. A administração de trastuzumabe entansina foi adiada durante os 22 dias de persistência. A fim de garantir a segurança da paciente sem comprometer a eficácia do tratamento, e de acordo com os procedimentos previstos pelo protocolo do estudo, foi realizada a primeira redução de dose. A paciente, que até então recebia a medicação em nível de dose 0, foi alocada para a dose de nível 1 (3,0 mg/kg). Uma segunda redução de dose, para o nível 2 (2,4 mg/kg) foi realizada em maio de 2012, durante o ciclo 26, após evidências laboratoriais que revelarem aumento da bilirrubina grau II (Tabela 2).

Avaliações tumorais

Durante a condução do estudo, a paciente realizou avaliações tumorais a cada seis semanas, através de tomografia computadorizada com agente de contraste venoso, cortes com espessura e intervalo de 5 mm e pelos parâmetros do RECIST 1.0 em uma clínica local.

As avaliações tumorais incluíam uma varredura de todos os locais conhecidos e/ou suspeitos da doença. Dessa forma, era solicitada uma tomografia computadorizada das regiões torácica e abdominal.

De acordo com as avaliações iniciais, ficou determinado como lesão mensurável a presença de uma imagem nodular, em contato com a pleura, na parede anterolateral da base do hemitórax direito e como lesão não mensurável a presença de uma imagem nodular de esclerose óssea no corpo vertebral de T8, que se encontrava levemente acunhado.

Inicialmente, o nódulo em contato com a pleura foi mensurado em aproximadamente 16 mm em seu maior eixo (Figura 1).

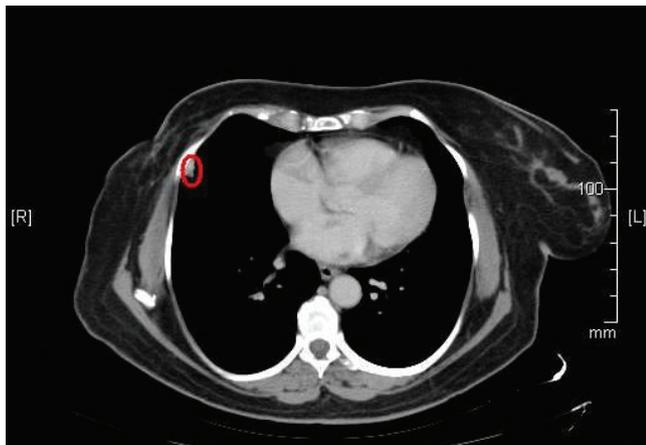


Figura 1. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 16 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada realizada para o primeiro ciclo, em setembro de 2010

Após a paciente ter recebido 10 ciclos de trastuzumabe entansina e durante uma avaliação tumoral para o 11º ciclo, houve uma redução de 25% da lesão alvo, sendo o nódulo mensurado em 12 mm (Figura 2) e a doença considerada estável. A lesão não alvo permaneceu sem alteração.

Em julho de 2013, durante uma varredura para descontinuação do tratamento do estudo e após a paciente ter recebido 43 ciclos de trastuzumabe entansina foi observado que a lesão alvo permanecia com 12 mm em seu maior eixo (Figura 3) e lesão não alvo sem alterações, sendo a resposta global avaliada como doença estável.

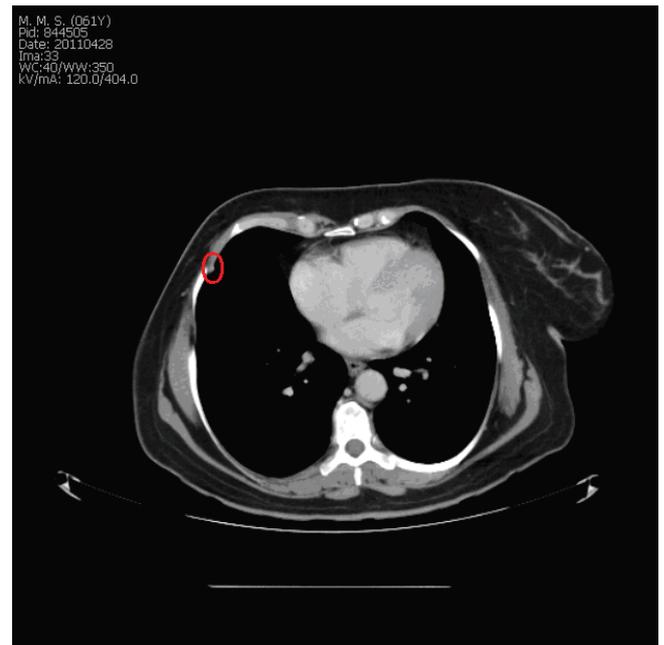


Figura 2. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 12 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada após 10 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1), realizada em abril de 2011

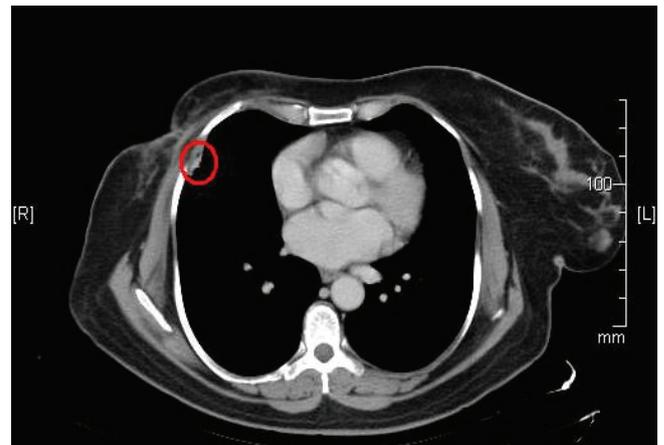


Figura 3. Nódulo em contato com a pleura mensurado em aproximadamente 12 mm em seu maior eixo, na parede anterolateral da base do hemitórax direito visualizado em exame de tomografia computadorizada após 43 ciclos de trastuzumabe entansina, realizada em julho de 2013

Descontinuação

Em julho de 2013, após 43 ciclos de trastuzumabe entansine, a paciente foi descontinuada do estudo clínico devido a evento de hepatotoxicidade.

A hepatotoxicidade foi observada após realização de exames laboratoriais para o ciclo 43, com elevação de bilirrubina total mensurada em 2,20 mg/dL, sendo considerada grau II, ainda que a paciente permanecesse assintomática. Foi levantada a hipótese de síndrome de Gilbert, porém descartada após modificação de dieta por 48 horas.

Por se tratar de um evento persistente e considerando que a paciente já recebia dose mínima de 2,4 mg/kg, decidiu-se por descontinuí-la definitivamente do estudo clínico, assim preservando sua segurança e respeitando o protocolo clínico.

Após sua descontinuação do estudo, que ocorreu em julho de 2013, a paciente realizou uma avaliação tumoral para iniciar um novo tratamento padronizado pela instituição local.

Em sua nova avaliação tumoral, realizada em setembro de 2013, a lesão alvo não foi observada e a varredura identificou apenas um granuloma calcificado e imagens residuais pós radioterapia HTD (Figura 4), com achado de uma pequena área nodulariforme de esclerose óssea no corpo vertebral D8, cuja definição sobre sua natureza ficou a esclarecer através da continuidade na investigação diagnóstica.

Após a última avaliação tumoral, realizada em setembro de 2013, ficou o questionamento se a resposta global pode ser considerada como resposta completa da doença considerando os achados radiológicos normais.

Houve uma revisão dos achados radiológicos e, dessa forma, a paciente foi considerada sem doença em atividade loco-regional. Optou-se por mantê-la em acompanhamento a cada três meses.



Figura 4. Exame de tomografia computadorizada realizada em setembro de 2013, após a descontinuação do estudo, sem evidências de lesão

Prognóstico e acompanhamento

Atualmente, a paciente está em acompanhamento após a descontinuação no estudo clínico. Mantém performance status zero, sem prejuízos de suas atividades, nega eventos adversos ou hospitalizações e não possui queixas relacionados ao estado de saúde. Não foi observada variação considerável do peso corporal.

Discussão

O câncer de mama é uma doença impactante, que responde por aproximadamente 11 mil mortes entre as mulheres brasileiras a cada ano^{1,3,4}. A despeito dos grandes avanços obtidos nos últimos anos no tratamento sistêmico do CMM e relato de melhora progressiva dos resultados, a sobrevida mediana ainda é de apenas 30% em 60 meses¹³.

Os principais objetivos do tratamento do CMM são oferecer tratamento paliativo adequado, melhorar a qualidade de vida e prolongar o tempo de vida. Embora seja tentada, a cura é improvável^{9,11}.

O trastuzumabe entansina é uma nova classe de droga, classificada como conjugado anticorpo-droga (CAD), que apresenta alta especificidade no controle de células tumorais que superexpressam HER2¹⁰. O anticorpo trastuzumabe é ligado ao quimioterápico metansina, por meio de um ligante estável. A ideia é inibir a sinalização de HER2 e levar o quimioterápico somente e diretamente para dentro das células tumorais positivas para HER2¹⁰.

O presente relato tem sua importância em decorrência da resposta prolongada com a utilização de uma nova droga. Além do tempo de resposta, por quase três anos, chamou a atenção a segurança do T-DM1, aliado ao performance status e a qualidade de vida reportada pela paciente, durante todo o período em que ela recebeu a medicação. Foi possível também observar a tranquilidade na manipulação do produto, seguindo os preceitos estabelecidos em bula. Esses fatos se repetiram nos resultados do Estudo Emilia, reportados recentemente, no qual mostraram aumento do tempo para progressão, aumento da sobrevida global¹⁰, além da ótima qualidade de vida, experimentada pelas pacientes que participaram do estudo e que foram randomizadas no grupo de T-DM1¹¹.

Considerações finais

É animadora a melhora da sobrevida livre de progressão de doença com menos efeitos colaterais, observada na terapia com trastuzumabe entansina. Acredita-se que associar quimioterapia com um anticorpo, para que seja levada seletivamente às células tumorais, seja uma estratégia potencial no combate ao câncer. O caso relatado e as publicações levantadas trazem à

luz a discussão da terapêutica de uma doença complexa, que é o CMM, evidenciando as expectativas animadoras acerca dos avanços para tratamento de pacientes que apresentam doença com superexpressão de HER2.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer no Brasil: Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. Freitas-Junior R, Freitas NM, Curado MP, Martins E, Moreira MA, e Silva CM. Variations in breast cancer incidence per decade of life (Goiânia, GO, Brazil): 16-year analysis. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):681-7.
3. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Curado MP, Sousa AL, Souza-Neto JA, Souza MR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. *BMC Public Health*. 2015;15:96.
4. Gonzaga CM, Freitas-Junior R, Souza MR, Curado MP, Freitas NM. Disparities in female breast cancer mortality rates between urban centers and rural areas of Brazil: ecological time-series study. *Breast*. 2014;23(2):180-7.
5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Xang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
6. Freitas-Junior R, Soares LR, Barrios CH. Cancer survival: the CONCORD-2 study. *Lancet*. 2015;386(9992):428-9.
7. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-8.
8. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
9. Rugo H1, Brammer M, Zhang F, Lalla D. Effect of trastuzumab on health-related quality of life in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: data from three clinical trials. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):288-93.
10. Verma S1, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
11. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer*. 2014;120(5):642-51.
12. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-19.
13. Nunes RD. Estudo de sobrevida das mulheres com câncer de mama na cidade de Goiânia, entre 1995 e 2003 [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2011.