

16º Congresso Nacional de Iniciação Científica

**TÍTULO:** DIMINUIÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS E DA SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER-2 TRATADOS COM HERCEPTIN

**CATEGORIA:** CONCLUÍDO

**ÁREA:** CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE

**SUBÁREA:** FARMÁCIA

**INSTITUIÇÃO:** CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS

**AUTOR(ES):** EMILLY APARECIDA MÁXIMO DE ALBUQUERQUE, IVANA MACHADO MEIRA

**ORIENTADOR(ES):** PAOLO RUGGERO ERRANTE

Realização:

SEMESP

sindicato das mantenedoras de ensino superior



Apoio:

 **ENIAC**  
Educação Básica e Superior

# DIMINUIÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS E DA SOBREVIDA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA HER-2 TRATADOS COM HERCEPTIN

Emilly A. Máximo de Albuquerque<sup>1</sup>, Ivana Machado Meira<sup>2</sup>, Paolo Ruggero Errante<sup>3</sup>.

1-Estudante do Curso de Farmácia, Faculdades Metropolitanas Unidas-FMU,  
e-mail: emillymaximo1@gmail.com

2-Estudante do Curso de Farmácia, Faculdades Metropolitanas Unidas-FMU,  
e-mail: ivana.m.meira@gmail.com

3-Professor do Curso de Farmácia, Faculdades Metropolitanas Unidas-FMU,  
e-mail:errantepr@yahoo.com

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama é a segunda causa de morte por câncer em mulheres, e 25% dos cânceres de mama expressam o receptor 2 para o fator de crescimento epidérmico (HER-2), que confere um comportamento agressivo e prognóstico reservado. **Objetivo:** Avaliar o tempo de sobrevida e os efeitos adversos em pacientes com câncer de mama HER-2 tratados com Herceptin, Herceptin e quimioterapia ou quimioterapia. **Metodologia:** Estudo descritivo prospectivo de 41 pacientes com câncer de mama HER-2 em tratamento com Herceptin, Herceptin e quimioterapia ou somente quimioterapia. Foi avaliado o tempo de sobrevida e os efeitos adversos descritos pelas pacientes durante o período de estudo. **Resultados:** Foi verificada uma diminuição no tempo de sobrevida das pacientes tratadas com Herceptin ou Herceptin e quimioterapia em relação ao tratamento quimioterápico ( $p < 0,0001$ ). Pacientes tratadas com Herceptin relataram cansaço (45,45%) e pele ressecada (27,27%); com Herceptin e quimioterapia cansaço (26,66%) e dor no corpo (26,66%); e tratados com quimioterapia cansaço (33,33%), náusea (33,33%), diarreia (33,33%) e vômitos (26,66%). **Conclusão:** O tratamento quimioterápico promoveu o surgimento de um maior número de efeitos adversos e o aumento do tempo de sobrevida de pacientes com câncer de mama HER-2.

**Palavras-chave:** Herceptin, anticorpo monoclonal, câncer de mama, quimioterapia.

## **INTRODUÇÃO**

No Brasil o câncer de mama corresponde a 22% dos casos de câncer em mulheres por ano e traz altas taxas de mortalidade decorrentes do diagnóstico tardio (Orsolini et al., 2016). Cerca de 25% das mulheres com câncer de mama apresentam receptor 2 para o fator de crescimento epidérmico (HER-2), que induz uma neoplasia de comportamento agressivo, alta probabilidade de recorrência após o tratamento e prognóstico reservado. Esta proteína é o produto de um oncogene que codifica uma proteína tumoral transmembrana de 185 Kda, estruturalmente relacionado ao fator de crescimento epidérmico (Martins et al., 2008). Existem diferentes opções de tratamentos para a neoplasia mamária como cirurgia, radioterapia, quimioterapia neoadjuvante, quimioterapia adjuvante e hormonioterapia adjuvante (Barros et al., 2001). A quimioterapia é uma terapia muito utilizada no combate do câncer; entretanto pode causar alto índice de toxicidade, impactando na qualidade de vida do paciente (Elias et al., 2015).

O Herceptin (Trastuzumab) é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao receptor HER-2, promovendo aumento da citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), inibição da clivagem de HER-2, parada do ciclo celular das células tumorais na fase G1 e inibição da angiogênese (Sanches & Silva, 2010). Este anticorpo monoclonal possui baixa toxicidade devido seu mecanismo de ação seletivo, contudo, são apresentados alguns efeitos adversos que podem ocorrer durante a infusão, como efeitos gastrointestinais, fadiga e cardiotoxicidade que pode levar a interrupção do tratamento (Chien, 2006).

## **OBJETIVO**

Avaliar o tempo de sobrevida e efeitos adversos associados ao uso do Herceptin como monoterapia, associado a quimioterapia ou somente quimioterapia em pacientes com câncer de mama HER-2.

## **METODOLOGIA**

### **Pacientes**

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo onde foram incluídos 41 pacientes do sexo feminino com câncer de mama HER-2 submetidos à terapia com Herceptin, Herceptin em combinação com quimioterápicos ou somente quimioterapia, provenientes do Centro de Referência da Saúde da Mulher, Hospital

Público Estadual Pérola Byington, Brasil. Os pacientes foram acompanhados durante o período de junho de 2014 a junho de 2016, e selecionados de acordo com a positividade para HER-2 por exame imunohistoquímico de material obtido a partir de biópsia cirúrgica, e hibridização fluorescente *in situ* (FISH). O Projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Público Estadual Pérola Byington com inscrição na Plataforma Brasil (CAAE 46348915.5.0000.0069).

### **Terapia para o tratamento do câncer de mama**

Após o estadiamento tumoral, os pacientes foram selecionadas para tratamento com Herceptin (n=11), Herceptin + quimioterapia (n=15) e quimioterapia (n=15), conforme diretrizes internacionais para tratamento de câncer de mama (Jitawatanarat et al., 2014).

### **Análise estatística**

As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e comparadas pelo teste de qui-quadrado. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de média±desvio padrão e foram comparadas pelo teste t de Student, pareado e não pareado, após a identificação da distribuição normal de cada média contínua. Para a comparação do tempo de sobrevida dos pacientes pelos diferentes tratamentos foi utilizado o teste 1way ANOVA seguido do teste de Bartlett's. Os resultados com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Para a análise estatística foi utilizado o programa GraphPad Prism 5.0.

## **RESULTADOS**

Foram acompanhadas neste estudo 41 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo, onde 11 pacientes foram tratadas com Herceptin (idade média de  $55,64 \pm 14,78$  anos), 15 com Herceptin+quimioterapia ( $49,67 \pm 11,62$  anos) e 15 com quimioterapia ( $52,73 \pm 9,28$  anos). No grupo tratado com Herceptin, 54,54% (6/11) das pacientes sofreu mastectomia prévia, ao passo que nos grupos que foram tratados com Herceptin+quimioterapia ou somente quimioterapia, 86,66% (13/15) passaram por mastectomia prévia. Nas 15 pacientes tratadas com Herceptin + quimioterapia, 4 foram tratadas com Herceptin + Docetaxel, 2 com Herceptin + Xeloda, 2 com Herceptin + Tamoxifeno, e os restantes pela combinação de Herceptin com outros quimioterápico, conforme descrito na Tabela 1.

**Tabela 1. Protocolos de tratamento com Herceptin+quimioterapia utilizados nos pacientes com câncer de mama HER2.**

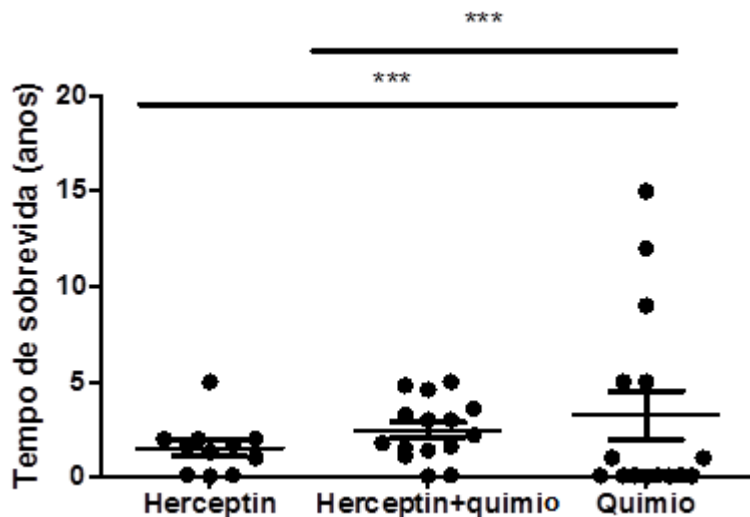
<b>Protocolo</b>	<b>Número de pacientes</b>
Herceptin+Docetaxel	4
Herceptin+Xeloda	2
Herceptin+Tamoxifeno	2
Herceptin+Anastrozol	1
Herceptin+Zometa	1
Herceptin+Xeloda+Lapatinibe	1
Herceptin+Zometa+Tamoxifeno	1
Herceptin+ Docetaxel+Doxorrubicina	1
Herceptin+ Docetaxel+Zometa	1
Herceptin+Doxorrubicina+Ciclofosfamida	1

Quando ao grupo de pacientes tratadas somente com quimioterapia, 4 foram tratadas com Zometa, 4 com Docetaxel, 2 com Fluoracil + Adriamicina + Ciclofosfamida, e o restante com outros quimioterápicos isolados ou em combinação conforme a Tabela 2.

**Tabela 2. Protocolos de quimioterapia utilizados nos pacientes com câncer de mama HER2.**

<b>Protocolo</b>	<b>Número de pacientes</b>
Zometa	4
Docetaxel	4
Fluoracil+Adriamicina+Ciclofosfamida	2
Paclitaxel	1
Tamoxifeno	1
Cisplatina+Zometa	1
Ciclofosfamida+ Docetaxel	1
Zometa+Paclitaxel	1

O tempo médio de sobrevida das pacientes após o diagnóstico e início de tratamento com a quimioterapia ( $4,960 \pm 1,281$  anos) foi superior quando comparado com o tratamento com Herceptin ( $1,391 \pm 0,4118$  anos) e com Herceptin+quimioterapia ( $1,595 \pm 0,4118$  anos) apresentando diferença estatística significativa (Figura 1).



**Figura 1. Comparação do tempo de sobrevida das pacientes com câncer de mama HER2 nas diferentes modalidades de tratamento.**

Foi comparado o tempo de sobrevida de pacientes tratadas com Herceptin (11), Herceptin+quimioterapia (15) e quimioterapia (15). \*\*\*\* $p < 0,0001$ , Bartlett's test for equal variance.

A Tabela 3 apresenta os principais efeitos adversos reportados pelas pacientes. Pacientes tratadas com Herceptin relataram principalmente cansaço (45,45%) e pele ressecada (27,27%). Nas pacientes tratadas com Herceptin+quimioterapia houve predomínio de cansaço (26,66%) e dor no corpo (26,66%). Nas pacientes tratadas com quimioterapia os sintomas mais comuns foram cansaço (33,33%), náusea e diarreia (33,33%), seguido de vômitos (26,66%).

**Tabela 3. Principais efeitos adversos observados nas pacientes com câncer de mama HER2 durante o período de tratamento.**

Sintomas	Herceptin	Herceptin+quimioterapia	Quimioterapia
Cansaço	5/11 (45,45%)	4/15 (26,26%)	5/15 (33,33%)
Dor nas pernas	2/11 (18,18%)	2/15 (13,33%)	2/15 (13,33%)
Dor no corpo	-	4/15 (26,26%)	1/15 (6,66%)
Enjoo	-	2/15 (13,33%)	4/15 (26,26%)
Vômito	1/11 (9,09%)	1/15 (6,66%)	4/15 (26,26%)
Náusea	-	-	5/15 (33,33%)
Diarréia	-	-	5/15 (33,33%)
Pele ressecada	3/11 (27,27%)	-	-
Falta de ar	-	2/15 (13,33%)	1/15 (6,66%)

## **DISCUSSÃO**

Foi verificado que o tratamento quimioterápico sem Herceptin promoveu o surgimento de um maior número de efeitos adversos e aumento de tempo de sobrevida das pacientes com câncer de mama HER-2.

O Herceptin é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a porção extracelular do receptor HER-2 (Sanches & Silva, 2010), sendo indicado como tratamento adjuvante para a redução do risco de recaída, aumento de sobrevida livre da doença e redução da taxa de mortalidade (Piccart-Gebhart et al., 2005).

O grupo de estudo deste trabalho foi constituído exclusivamente por mulheres com câncer de mama HER-2, com idade média de 50 anos, idade de acordo com o descrito pela literatura nacional (Leal et al., 2002; Borges et al., 2013) e internacional (Jemal et al., 2011; Brandt et al., 2015).

Foi verificado que o tempo médio de sobrevida das pacientes após o diagnóstico e início de tratamento quimioterápico foi superior quando comparado com o tratamento com Herceptin e Herceptin mais quimioterapia, apresentando diferença estatística significativa. Em contraposição ao resultados deste estudo, quando a quimioterapia é administrada previamente a cirurgia, o Herceptin apresenta uma maior taxa de resposta quando comparada a quimioterapia exclusiva (Buzdar et al., 2005), e na presença de metástases, o Herceptin promove um aumento na sobrevida global em comparação a quimioterapia com docetaxel, e tratamento com Herceptin e docetaxel (Marty et al., 2005). Contudo, existem relatos que demonstraram que o uso de Herceptin isolado ou em combinação com a quimioterapia não confere nenhum benefício em termos de sobrevida (Aapro, 2001; Wilcken et al., 2014).

Os principais efeitos adversos verificados neste estudo nas pacientes tratadas com Herceptin foram cansaço e pele ressecada; em pacientes tratadas com Herceptin e quimioterapia, cansaço e dor no corpo; e pacientes tratadas com quimioterapia, cansaço, náusea, diarreia e vômitos. Os efeitos adversos frequentemente relatados pelo uso de Herceptin incluem cardiotoxicidade (Dias et al., 2016), e para a associação Herceptin-docetaxel ou paclitaxel febre, neutropenia, neuropatia e diarreia (Woodward et al., 2016).

Efeitos adversos associados a quimioterapia como náusea, vômito e diarreia são comuns pelo uso de bifosfonados como o ácido zoledrônico (Mathew & Brufsky, 2014), ciclofosfamida (Meattini et al., 2015), fluoracil (Matsusaka et al., 2015), adriamicina (Masuda et al., 2015), docetaxel (Llombart-Cussac, 2016) e paclitaxel

(Zhang et al., 2016). Contudo, isto não impede a utilização destes quimioterápicos, uma vez que isoladamente ou associados, aumentam a sobrevida dos pacientes com câncer de mama.

## **CONCLUSÃO**

Foi verificado que o tratamento quimioterápico sem Herceptin promoveu o surgimento de um maior número e frequência de efeitos adversos, e aumento de tempo de sobrevida das pacientes com câncer de mama HER2.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Aapro MS. Adjuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001. *Oncologist*. v. 6, n. 4, p. 376-385, 2001.

Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina – Projeto Diretrizes, 2001. Disponível em <[http://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/cancer-de-mama-diagnostico-e-tratamento.pdf](http://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/cancer-de-mama-diagnostico-e-tratamento.pdf)> Acesso em: 21 Maio 2016.

Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol*. v. 13, p. 33, 2015. doi: 10.1186/s12957-014-0429-x.

Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas, ES, Theriault RL, Puztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. v. 23, n. 16, p. 3676-3685, 2005.



Chien KR. Herceptin and the heart-a molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med.* v. 354, n. 8, p. 789-790, 2006.

Dias A, Claudino W, Sinha R, Perez CA, Jain D. Human epidermal growth factor antagonists and cardiotoxicity-A short review of the problem and preventative measures. *Crit Rev Oncol Hematol.* v. 104, p. 42-51, 2016.

Elias TC, Mendes LC, Soares MBO, Haas JV, Silva SR. Influência de variáveis clínicas na capacidade funcional de mulheres em tratamento quimioterápico, *Esc Anna Nery.* v.19, n.4, p.571-577, 2015.

Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* v. 61, p. 69-90, 2011.

Jitawatanarat P, O'Connor TL, Kossoff EB, Levine EG, Chittawatanarat K, Ngamphaiboon N. Safety and tolerability of docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab compared to standard trastuzumab-based chemotherapy regimens for early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Breast Cancer.* v.17, n.4, p.356-362, 2014.

Leal C, Santos K, Nunesmaia H. Características epidemiológicas do câncer de mama no estado da Paraíba. *Rev Bras Mastol.* v.12, n.2, p.15-22, 2002.

Llombart-Cussac A, Ramos M, Dalmau E, García-Saenz JA, González-Farré X, Murillo L, Calvo L, Morales S, Carañana V, González A, Fernández-Morales LA, Moreno F, Casas MI, Angulo Mdel M, Cámara MC, Garcia-Mace AI, Carrasco E, Jara-Sánchez C. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with docetaxel and cyclophosphamide in early breast cancer patients and aprepitant efficacy as salvage therapy. Results from the Spanish Breast Cancer Group/2009-02 study. *Eur J Cancer.* v. 58, p. 122-129, 2016.

Martins SJ, Yamamoto CA. Clinical and economic issues in adjuvant chemotherapy for HER-2 positive breast cancer, *Rev Assoc Med Bras.* v.54, n.6, p.494-499, 2008.

Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of Trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* v. 23, p. 4265-4274, 2005.

Masuda N, Tokuda Y, Nakamura S, Shimazaki R, Ito Y, Tamura K. Dose response of pegfilgrastim in Japanese breast cancer patients receiving six cycles of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide therapy: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* v. 23, n. 10, p. 2891-2898, 2015.

Mathew A, Brufsky AM. The use of adjuvant bisphosphonates in the treatment of early-stage breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* v. 12, n. 11, p. 749-756, 2014.

Matsusaka S, Lenz HJ. Pharmacogenomics of fluorouracil-based chemotherapy toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* v. 11, n. 5, p. 811-821, 2015.

Meattini I, Francolini G, Scotti V, De Luca Cardillo C, Cappelli S, Meacci F, Furfaro IF, Muntoni C, Scoccianti S, Detti B, Mangoni M, Nori J, Orzalesi L, Fambrini M, Bianchi S, Livi L. Aprepitant as prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting in anthracyclines and cyclophosphamide-based regimen for adjuvant breast cancer. *Med Oncol.* v. 32, n. 3, p. 80, 2015. doi: 10.1007/s12032-015-0535-9.

Orsolini LA, Freitas-Jr R, Queiroz GS, Moraes TN. Resposta prolongada durante 43 ciclos de trastuzumabe entansina (T-DM1) em paciente com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2: relato de caso. *Rev Bras Mastol. Goiânia,* v.26, n.1, p- 31-36, 2016.

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med.* v. 353, n. 16, p. 1661-1672, 2005.

Sanches SM, SILVA JMA. Interação entre Especialidades: Miocardiopatia Dilatada e Neoplasia de Mama HER2 Positiva. *Arq Bras Cardiol* v. 94, n. 1, p. e11-e15, 2010.

Woodward N, White M, Pugliano L, Tsoi D, Ryan C. Management of patients treated with pertuzumab in the Australian clinical practice setting. *Asia Pac J Clin Oncol.* v. 12 Suppl 2, p. 5-15, 2016.

Zhang P, Yin Y, Mo H, Zhang B, Wang X, Li Q, Yuan P, Wang J, Zheng S, Cai R, Ma F, Fan Y, Xu B. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a randomized phase 2 trial. *Oncotarget.* 2016 Jul 14. doi: 10.18632/oncotarget.10607.