

Recomendações Médicas

Efetividade do Trastuzumabe no Câncer de
Mama Operado com Superexpressão de HER2



Efetividade do Trastuzumabe no Câncer de Mama Operado com Superexpressão de HER2

DATA DA ÚLTIMA ATUALIZAÇÃO: 04/2006

- Coordenação: Dra. Claudia Cantanheda
- Superintendência Médica: Dr. Eduardo Assis
- Gerência Médica: Dra. Valéria Azevedo

GRUPO DE ESTUDOS:

- Responsáveis técnicos: Equipe SABE, Dr. Vitor André Romão e Dra. Claudia Cantanheda.

ESPECIALIDADES ENVOLVIDAS: Oncologia

QUESTÃO CLÍNICA OU MÉRITO: Determinar a efetividade do trastuzumabe, associado à quimioterapia adjuvante no câncer de mama operado.

ENFOQUE: Tratamento

Introdução

A terapia específica para tratamento de câncer de mama atualmente se baseia na cirurgia (remoção das massas visíveis), radioterapia (eliminação de células em divisão rápida, incluindo células em tecidos adjacentes), quimioterapia (eliminação de células em divisão rápida em todo o corpo), hormonioterapia (inibe o crescimento e sobrevida de células tumorais) e terapia molecular (inibe especificamente processos necessários para o crescimento das células tumorais).

O Receptor-2 do fator de crescimento epitelial humano (HER2) tem um importante papel no crescimento, diferenciação e sobrevida dos processos envolvidos com as células normais.

A superexpressão do HER2, resulta da amplificação do HER2-neu gene. O HER2, um receptor transmembranoso 185-kD com homologia parcial ao receptor do fator de crescimento epidérmico tem atividade intrínseca da quinase tirosina. Contudo, a superexpressão do receptor HER2 contribui para o desenvolvimento do câncer, sendo considerado um evento precoce e estável na gênese do câncer de mama.

Aproximadamente 20% a 30% das mulheres com câncer de mama têm superexpressão de HER2. O status positivo do HER2 é fator preditivo de mau prognóstico no câncer de mama. Em análise multivariada, o HER2 foi fator preditivo independente para resurgimento da doença e sobrevivência global (Slamon 1987). Essas descobertas levaram ao desenvolvimento do anticorpo monoclonal trastuzumabe, que tem como alvo o HER2.

Metodologia

1. Bases de dados pesquisadas:

Além das bases eletrônicas, consultamos as listas de referências dos artigos encontrados. A busca para esta revisão foi realizada em março de 2006, utilizando as seguintes estratégias nas bases eletrônicas:

- PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 1. "Breast Neoplasms"[MeSH] AND "trastuzumab"[Substance Name]
 2. #1 AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
 3. #1 AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
 4. #1 AND Review[Publication Type]
- LILACS
 1. (trastuzumabe [Palavras] OR trastuzumab [Palavras]) AND "câncer da MAMA" [Descritor de assunto]
- Cochrane Library

Utilizamos a interface fornecida pela BIREME para acesso às bases de dados da *Cochrane Library* <<http://cochrane.bireme.br>>:

 1. Base de dados de revisões sistemáticas;
 2. Base de dados de resumos de revisões sobre efetividade;
 3. Registro de ensaios controlados;
 4. Base de dados sobre avaliação de tecnologias em saúde e
 5. Base de dados sobre avaliação econômica do *National Health System*.

2. Descritores utilizados: Breast Neoplasms, trastuzumab, câncer da MAMA, random allocation.

3. Desenhos dos estudos procurados: Ensaios clínicos controlados casualizados, comparando a quimioterapia adjuvante com e sem trastuzumabe.

4. População Incluída e Desfechos analisados: Pacientes do sexo feminino com câncer de mama HER2+ operado. Sobrevida e tempo livre de doença.

5. Período pesquisado: 1999 a 2006

6. Resultados (referências selecionadas por tipo): Foram encontrados três ensaios clínicos que preenchiam os critérios de inclusão.

Revisão Bibliográfica

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

Foram analisados três artigos descrevendo resultados de ensaios clínicos (Piccart-Gebhart 2005, Romond 2005 e Joensuu 2006).

Os resumos dos estudos estão na “Tabela de ensaios incluídos”.

QUALIDADE METODOLÓGICA

Todos os ensaios encontrados que preencheram os critérios de inclusão na revisão foram classificados como Schulz A.

RESULTADOS

Efetividade

Piccart-Gebhart 2005

Piccart-Gebhart 2005 incluiu 3.387 pacientes com câncer de mama operado e quimioterapia adjuvante e/ou neoadjuvante. Desses pacientes, 1.694 receberam e 1.693 não receberam trastuzumabe (8 mg/kg, seguidos de 4 mg/kg a cada 3 semanas durante um ano).

Estudo	Piccart-Gebhart 2005
Métodos	Ensaio clínico casualizado, aberto.
Participantes	Pacientes (n=3387) submetidas à operação e quimioterapia adjuvante e/ou neoadjuvante seguidos (n=1694) ou não (n=1693) de trastuzumabe.
Intervenções	Trastuzumabe IV - dose de ataque de 8mg/Kg, seguida de 6mg/Kg cada 3 semanas, durante um ano.
Desfechos	Sobrevivência e tempo livre de eventos. Eventos definidos como morte, recorrência do câncer de mama, câncer da mama contralateral ou outras neoplasias malignas. Análise da efetividade por intenção de tratamento e dos efeitos adversos por protocolo.

	Análise da efetividade por intenção de tratamento e dos efeitos adversos por protocolo. Seguimento de 0 a 36 (mediana = 12) meses. Mortes: 29 (1,7%) no grupo trastuzumabe e 37 (2,2%) no grupo controle (diferença de risco de -0,5%; IC95 de -1,4 a 0,5%). HR = 0,76 (IC95% de 0,47 a 1,23) Eventos: 127 (7,5%) no grupo trastuzumabe e 220 (13%) no grupo controle (diferença de risco de -5,5%; IC95 de -7,5 a -5,5%). HR = 0,54 (IC95 de 0,43 a 0,67). ICC NYHA III ou IV ou morte cardíaca: 9 (0,54%) no grupo trastuzumabe; 1 (0,06%) no grupo controle.
Resultados	
Conclusão	A administração de trastuzumabe durante um ano após quimioterapia adjuvante melhorou significativamente a sobrevivência livre de eventos de pacientes com câncer de mama HER2+.

O desfecho primário foi o tempo livre de eventos (definidos como morte, recorrência do câncer de mama, câncer da mama contralateral ou outras neoplasias malignas). As pacientes foram analisadas por intenção de tratamento.

Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevivência dos dois grupos (HR=0,76; IC95% de 0,47 a 1,23). A sobrevivência livre de eventos foi significativamente maior no grupo trastuzumabe do que no grupo controle (HR= 0,54; IC95% de 0,43 a 0,67).

Romond 2005

Romond 2005 reuniu pacientes de dois ensaios clínicos diferentes (B-31 e N9831) que foram analisados em conjunto devido à similaridade dos seus desenhos. Foram incluídos 3.676 pacientes com câncer de mama operado e quimioterapia com doxorubicina e ciclofosfamida. Após a quimioterapia, 1.833 pacientes receberam paclitaxel associado a trastuzumabe e 1.843 receberam apenas paclitaxel. O trastuzumabe foi administrado na dose de 4 mg/kg, seguidos de 2 mg/kg/semana durante 51 semanas.

Estudo	Romond 2005
Métodos	Ensaio clínico casualizado, aberto.
Participantes	Pacientes (n=3676) submetidas à operação e doxorubicina mais ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel (n=1843) ou paclitaxel mais trastuzumabe (n=1833).
Intervenções	Trastuzumabe IV - dose de ataque de 4mg/Kg, seguida de 2mg/Kg semanalmente, durante 51 semanas.

Desfechos	Sobrevivência e tempo livre de eventos. Eventos definidos como morte, recorrência do câncer de mama, câncer da mama contralateral ou outras neoplasias malignas.
Resultados	Análise da efetividade por intenção de tratamento e dos efeitos adversos por protocolo. Mediana do tempo de seguimento = 2 anos Mortes: 62 (3,4%) no grupo trastezumabe e 92 (5,0%) no grupo controle (diferença de risco de -1,6%; IC95 de -2,9 a 0,3%). HR = 0,67 (IC95% de 0,48 a 0,93) Eventos: 133 (7,3%) no grupo trastuzumabe e 261 (14,2%) no grupo controle (diferença de risco de -6,9%; IC95 de -8,9 a -4,9%). HR = 0,48 (IC95 de 0,39 a 0,59). ICC NYHA III ou IV ou morte cardíaca: 51 (3,2%) no grupo tratuzumabe; 5 (0,3%) no grupo controle.
Conclusão	A associação de tratuzumabe ao paclitaxel após tratamento com doxorubicina e ciclofosfamida melhorou significativamente os desfechos de pacientes com câncer de mama HER2+ operado.

O desfecho primário foi o tempo livre de eventos (definidos como morte, recorrência do câncer de mama, câncer da mama contralateral ou outras neoplasias malignas). As pacientes foram analisadas por intenção de tratamento. No grupo trastuzumabe houve melhora significativa da sobrevivência (HR = 0,67; IC95% de 0,48 a 0,93) e da sobrevivência livre de eventos (HR = 0,48; IC95% de 0,39 a 0,59).

Joensuu 2006

Joensuu 2006 incluiu 1.010 pacientes com câncer de mama operado (232 HER2+ e 778 HER2-). Todas receberam fluoracila, epirubicina e ciclofosfamida e foram alocadas aleatoriamente a tratamento com docetaxel (n=502) ou vinorelbina (n=508); a casualização foi estratificada pela presença ou não de superexpressão do HER2. As 232 pacientes HER2+ foram casualizadas para tratamento com (n=116) ou sem (n=116) trastuzumabe (4 mg/kg, seguidos de 2 mg/kg/semana durante 9 semanas). Uma das pacientes-alocada a tratamento com vinorelbina e trastuzumabe - foi excluída do estudo porque após a casualização constatou-se que apresentava metástase à distância.

Estudo	Joensuu 2006
Métodos	Ensaio clínico casualizado, aberto.
Participantes	Pacientes (n=231) submetidas à operação e fluoracila, epirubicina e ciclofosfamida, divididas em quatro grupos: docetaxel (n=58), vinorelbina (n=58), docetaxel e trastuzumabe (n=61).
Intervenções	Trastuzumabe IV - dose de ataque de 4mg/Kg, seguida de 2mg/Kg semanalmente, durante 9 semanas.
Desfechos	Sobrevivência e tempo livre de eventos. Eventos definidos como morte ou recorrência (local, à distância, ou contralateral) do câncer de mama.
Resultados	Análise da efetividade por intenção de tratamento e dos efeitos adversos por protocolo. Seguimento de 20 a 55 (mediana = 36) meses. Mortes: 6 (5,2%) no grupo trastuzumabe e 14 (12,1%) no grupo controle (diferença de risco de -6,9%; IC95 de -14,6 a 0,6%). HR = 0,41 (IC95% de 0,16 a 1,08). Eventos: 12 (10,4%) no grupo trastuzumabe e 27 (23,3%) no grupo controle (diferença de risco de -12,8%; IC95 de -22,4 a -3,2%). HR = 0,42 (IC95 de 0,21 a 0,83).
Conclusão	A associação de trastuzumabe ao docetaxel ou vinorelbina é efetiva em pacientes com câncer de mama HER2+

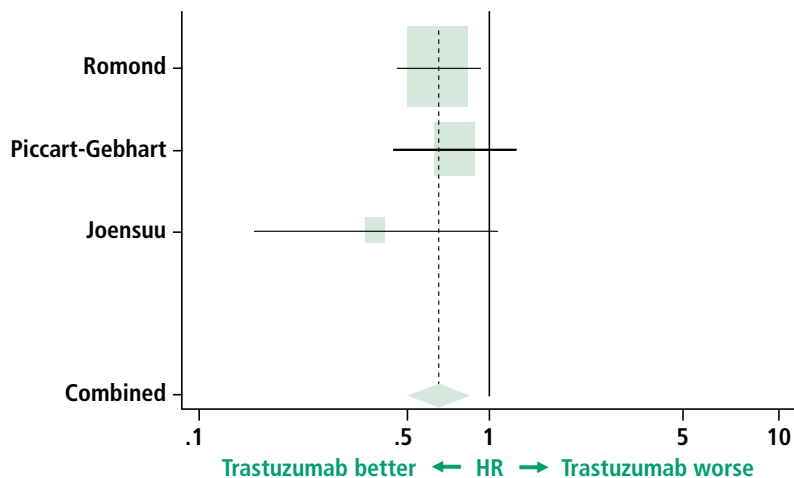
O desfecho primário foi o tempo livre de eventos, definidos como morte ou recorrência (local, contralateral ou à distância) do câncer de mama.

A sobrevivência livre de eventos foi maior nas pacientes que receberam trastuzumabe (HR=0,42; IC95% de 0,21 a 0,83). A sobrevivência também foi maior no grupo trastuzumabe, mas a diferença não atingiu o nível de significância estatística preestabelecido (HR=0,41; IC95% de 0,16 a 1,08).

Foram realizadas metanálises de efeitos fixos e aleatórios dos *hazard ratios* para a morte e morte ou recorrência dos três ensaios clínicos. Não houve heterogeneidade significativa pela análise dos testes Q, e o método de efeitos fixos obteve estimativas iguais ao do método de efeitos aleatórios, tanto na sobrevivência global como na livre de eventos.

O HR combinado para a morte foi de 0,67 com IC95% de 0,516 a 0,871 (figura 1). O HR combinado para a morte ou recorrência foi de 0,503 com IC95% de 0,434 a 0,583 (figura 2).

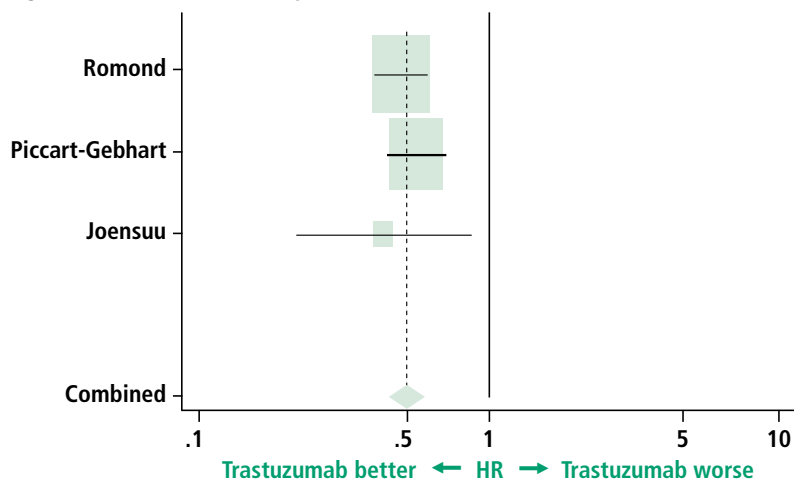
Figura 1. Gráfico de floresta para a morte



Test for heterogeneity: $Q=1.280$ on 2 degrees of freedom ($p=0.527$)

Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Figura 2. Gráfico de floresta para a morte ou recorrência



Test for heterogeneity: $Q=0.855$ on 2 degrees of freedom ($p=0.652$)

Moment-based estimate of between studies variance = 0.000

Efeitos Adversos

O principal efeito adverso associado ao uso do trastuzumabe é a disfunção miocárdica, cuja manifestação varia de uma queda não sintomática da fração de ejeção (FE) até quadros graves de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

No estudo de Piccart-Gebhart 2005, 113 (7,08%) pacientes do grupo trastuzumabe apresentaram piora da FE (definida como uma redução de 10 ou mais pontos percentuais resultando em uma FE inferior a 50%); dessas, 29 (1,73%) apresentaram ICC sintomática e 9 (0,54%) apresentaram sintomas graves (classe funcional NYHA III ou IV).

No grupo controle, 34 (2,21%) pacientes apresentaram piora da FE, uma (0,06%) ICC sintomática e uma (0,06%) apresentou ICC grave resultando em morte. O número total de complicações fatais foi de seis (0,36%) no grupo trastuzumabe e três (0,18%) no grupo controle.

O estudo de Romond 2005 descreveu os efeitos adversos de cada um dos ensaios que o compõem separadamente; os efeitos adversos cardiovasculares do ensaio B-31 foram melhor descritos numa publicação à parte (Tan-Chiu 2005).

No ensaio B-31 5 pacientes (incidência cumulativa de 0,8% ao final de três anos) no grupo controle e 31 pacientes (incidência cumulativa de 4,1% ao final de três anos) no grupo trastuzumabe apresentaram eventos cardíacos (definidos como ICC classe funcional NYHA III ou IV ou morte de causa cardíaca). Das 31 pacientes que apresentaram ICC no grupo trastuzumabe, 27 foram seguidas por pelo menos seis meses após o início dos sintomas; dessas, apenas uma permanecia sintomática na última visita de seguimento.

No ensaio N9831 a incidência cumulativa de eventos cardíacos ao final de três anos foi de 0% no grupo controle e 2,9% (20 pacientes) no grupo trastuzumabe.

No estudo de Joensuu 2006 o tratamento com trastuzumabe não se associou a efeitos adversos importantes; as três pacientes que apresentaram redução significativa da FE (queda de mais de 10 pontos percentuais resultando numa FE menor do que 50%) pertenciam ao grupo controle.

Discussão

Os três estudos incluídos mostraram aumento estatisticamente significativo da sobrevivência livre de eventos nos pacientes que receberam trastuzumabe. Os três estudos também mostraram aumento da sobrevivência global, mas em apenas um deles (Piccart-Gebhart 2005) este aumento foi estatisticamente significativo.

Quando os três resultados foram combinados por técnica metanalítica constatou-se que o uso do trastuzumabe levou a um aumento evidente da sobrevida livre de eventos e a um aumento menos expressivo (embora estatisticamente significativo) da sobrevida global.

O estudo de Joensuu 2006 levanta dúvidas importantes: com um tratamento mais curto, ele obteve resultados comparáveis aos outros quanto aos desfechos, sem efeitos adversos cardiovasculares e com um custo muito inferior. No entanto, os intervalos de confiança desse estudo são tão amplos - devido ao pequeno tamanho amostral - que impossibilitam qualquer conclusão baseada isoladamente nele.

IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA

A administração de trastuzumabe aumentou as sobrevivências global e livre de eventos das pacientes com câncer de mama HER2+ submetidas à operação e quimioterapia adjuvante.

IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Há necessidade de análises econômicas que estabeleçam o custo-efetividade do trastuzumabe. Devem ser elaborados novos ensaios clínicos comparando os tratamentos de curta e longa duração, pois a comprovação da eficácia do tratamento de curta duração (sugerida em Joensuu 2006) teria grande impacto sobre a sua avaliação econômica.

Parecer Técnico do Grupo de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade

A Unidade de Estudos de Procedimentos de Alta Complexidade da Unimed-Rio recomenda a incorporação da medicação TRASTUZUMABE para o tratamento de paciente com câncer de mama HER2+ submetidas à operação e quimioterapia adjuvante. Esses pacientes não deverão ser portadores de cardiopatia prévia.

Referências Bibliográficas

1. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):809-20.
2. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
3. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Gever CE, Davidson NE et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
4. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM al. Preoperative Therapy With Trastuzumab and Paclitaxel Followed by Sequential Adjuvant Doxorubicin/Cyclophosphamide for HER2 Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: A Pilot Study. *J Clin Oncol*. 2003;21:46-53.
5. Gennari R, Menard S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E et al. Pilot Study of the Mechanism of Action of Preoperative Trastuzumab in Patients with Primary Operable Breast Tumors Overexpressing HER2. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 1;10:5650-5.
6. Guyatt GH, Sackett D, Cook DJ; Evidence Based Medicine Working Group. How to use an article about therapy or prevention. Available from: <http://www.cche.net/text/usersguides/therapy.asp>
7. Guyatt G, Rennie D (Eds.). *Users' guides to the medical literature*. Chicago: American Medical Association Press;2002.
8. Hayes DF. Tamoxifen: Dr. Jekyll and Mr. Hyde? [editorial]. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jun 16;96(12):895-7.
9. Kramer R. 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, USA, 3–6 December 2003: update on clinical research. *Breast Cancer Res* 2004, 6:84-7.
10. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. Evidence Based Medicine Working Group. How to use an article about harm. Available from: <http://www.cche.net/text/usersguides/harm.asp>
11. Newcombe RG, Altman DG. Proportions and their differences. In: Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ, editors. *Statistics with Confidence*. 2nd ed. BMJ Publishing Group; 2000.
12. O'Brien B, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF; Evidence-Based Medicine Working Group. How to use an article on economic analysis of clinical practice. Available from: <http://www.cche.net/text/usersguides/economic.asp>
13. Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting Summary Statistics to Perform Meta-Analyses of the Published Literature for Survival Endpoints. *Stat Med*. 1998;17:2815-34.

14. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Kaufman PA, Martino S, Dakhil SR et al. Effect of Doxorubicin Plus Cyclophosphamide on Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Breast Cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15;22(18):3700-4.
15. Petit T, Claude L, Carrie C. Séquence des traitements adjuvants après chirurgie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie*. 8 (2004) 54–8.
16. Radzikowska E, Szczepulska E, Chabowski M, Bestry I. Organising pneumonia caused by transtuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer. *Eur Respir J*. 2003;21:552-5.
17. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995 Feb 1;273(5):408-12.
18. Sharp S, Sterne J. sbe16: Meta-analysis. *Stata Tech Bull*. 1997;38:9-14.
19. Sharp S, Sterne J. sbe16.2: Corrections to the meta-analysis command. *Stata Tech Bull*. 1998;43:15.
20. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82.
21. Spigel DR. HER2 and surgery [comentário]: more questions to answer. *Lancet*. 2003 Aug 16;362:502-3.
22. Tagliabue E, Agresti R, Carcangiu ML, Ghirelli C, Morelli D, Campiglio M et al. Role of HER2 in wound-induced breast carcinoma proliferation. *Lancet*. 2003;362:527-33.
23. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, with or without Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2- Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(21):1503-4.
24. Tez M, Göçmen E, Özçelik T. HER2 and proliferation of wound- induced breast carcinoma [carta]. *Lancet*. 2003 Nov 1;362:1503-4.
25. Vincent-Salomon A, MacGrogan G. Re: HER2 Testing in the Real World [carta]. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Apr 16;95(8):628-9.
26. Zujewski JA. "Build Quality in" – HER2 Testing in the Real World [editorial]. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Jun 5;94(11):788-9.