



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA ELISA RIBEIRO DA SILVA

**CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRATAMENTO
ADJUVANTE COM TRASTUZUMABE EM PACIENTES COM
CARCINOMA DE MAMA**

*Cardiotoxicity associated with adjuvant trastuzumab in patients with
breast cancer*

CAMPINAS

2016



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

ANA ELISA RIBEIRO DA SILVA

**CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRATAMENTO ADJUVANTE
COM TRASTUZUMABE EM PACIENTES COM CARCINOMA DE
MAMA.**

*Cardiotoxicity associated with adjuvant trastuzumab in patients with
breast cancer*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Oncologia Ginecológica e Mamária.

Dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology Graduate Program of the School of Medical Sciences, University of Campinas, as part of the requirements for obtaining the title of Master in Health Sciences, in the concentration area of Breast and Gynecologic Oncology.

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DEFENDIDA PELA
ALUNA ANA ELISA RIBEIRO DA SILVA E ORIENTADA PELO
PROF. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO**

CAMPINAS

2016

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): CAPES, bolsa capes por PROEX

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38c Silva, Ana Elisa Ribeiro da, 1982-
Cardiotoxicidade associada ao tratamento adjuvante com trastuzumabe em
pacientes com carcinoma de mama / Ana Elisa Ribeiro da Silva. – Campinas,
SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Luiz Carlos Zeferino.

Coorientador: Luiz Carlos Teixeira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Trastuzumab. 2. Receptor do fator de crescimento epidérmico. 3.
Cardiotoxicidade. 4. Prognóstico. 5. Neoplasias da mama. I. Zeferino, Luiz
Carlos, 1955-. II. Teixeira, Luiz Carlos, 1949-. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Cardiotoxicity associated with adjuvant trastuzumab in patients
with breast cancer

Palavras-chave em inglês:

Trastuzumab

Receptor of epidermal growth factor

Cardiotoxicity

Prognosis

Breast cancer

Área de concentração: Oncologia Ginecológica e Mamária

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luiz Carlos Zeferino [Orientador]

Afonso Celso Pinto Nazário

Priscila Gava Mazzola

Data de defesa: 29-08-2016

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANA ELISA RIBEIRO DA SILVA

ORIENTADOR: LUIZ CARLOS ZEFERINO

MEMBROS:

1. PROF. DR. LUIZ CARLOS ZEFERINO

2. PROF. DR. AFONSO CELSO PINTO NAZÁRIO

3. PROF. DR. PRISCILA GAVA MAZZOLA

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DATA DA DEFESA: 29/08/2016

DEDICATÓRIA

*Aos meus amados pais Cícera Terezinha e
Eduardo, pelo amor, carinho e confiança que
sempre me dedicaram, por acreditarem em
mim e me apoiarem em todos os passos que
precisei dar para alcançar meus sonhos.*

À minha irmã e irmão;

Às minhas sobrinhas que tanto amo.

*À minha querida tia Ana Maria Ferreira da
Silva e minha prima Ana Karina Silva Bueno
por todo apoio, incentivo e acolhimento, na
minha jornada...*

Dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por me fortalecer nos momentos difíceis, por me presentear com minha família, que é meu alicerce.

Aos meus pais, Eduardo e Terezinha, por dedicarem seus dias à minha educação, sempre me auxiliando nos momentos difíceis e me ensinando através de seus exemplos a ser uma pessoa generosa, honesta, bondosa, dedicada e forte.

Ao meu irmão, que apesar das desavenças, o amor fraterno está sempre presente em nossas vidas.

À minha irmã por ser minha amiga, ter me presenteado com minhas sobrinhas e por me proporcionar a dádiva de ser a madrinha da Maria Eduarda.

Às minhas sobrinhas que tanto amo, que são o exemplo de amor, carinho e, que são o reflexo de que a vida está sempre renascendo na pureza de seus olhares e sorrisos.

Aos meus familiares, tios e primos.

À Dra. Roseli Calil, por ter iniciado este processo de pesquisa, trazendo a oportunidade de ter se transformado em minha dissertação de mestrado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, pela oportunidade, por ter acreditado em mim, por todos os ensinamentos que me transmitiu, por ter sido extraordinariamente paciente, me permitindo agir no tempo que precisei para me recuperar dos obstáculos que enfrentei durante o período de estudo, por ser um exemplo como profissional e como pessoa. Sou muito grata.

Ao Serviço de Farmácia do CAISM, que por seis anos foi o meu local de trabalho.

À todos os colegas e amigos de trabalho, que no dia a dia acabam se tornando nossa segunda família e segunda casa. Em especial à Roseli Nazareth, Tania, Renata, Nice, Aline Cruz, Aline Antonioli, Roberta, Hosana, André, Alfredo, Márcio. Muito obrigada.

Aos meus amigos: Letícia, Lara, Shodi, Marcus, Daiane, Wanessa, Djenane, Samira, Marielle, Cassiana, Marina, Tici, Gabriela, Adélia, Denice, Mariane, Kedma, Mirian, Maíra, Marcela, Marla, Amanda, por manterem viva nossa amizade, por sempre expressarem admiração e confiança em mim e por serem a companhia nos momentos de solidão, mesmo estando longe, pois se tornaram a família que eu pude escolher.

À toda equipe multiprofissional do CAISM, médicos, enfermeiros, técnicos, servidores do SAME, pesquisa, psicólogos, nutricionistas, assistentes sociais, servidores da Centro, almoxarifado, secretárias, recepcionistas, informática, estatística...

Àqueles que não foram citados, mas fazem parte desta jornada, sou imensamente grata por todo apoio.

RESUMO

Introdução: O uso de trastuzumabe significou um ganho importante no prognóstico para a mulher com carcinoma de mama HER2-positivo, porém a cardiotoxicidade é o principal efeito adverso que pode determinar a interrupção do tratamento. O objetivo deste estudo foi analisar fatores associados ou decorrentes da cardiotoxicidade mediada pelo tratamento adjuvante com trastuzumabe em mulheres com carcinoma de mama. **Metodologia:** O estudo incluiu 240 pacientes com carcinoma de mama HER2-positivo, estádios I, II e III, submetidas a terapia adjuvante com trastuzumabe. Todas mulheres incluídas tinham baseline ecocardiograma mostrando FEVE maior ou igual a 55%, sem sintomatologia ou manifestações clínicas de insuficiência cardíaca. A administração do trastuzumabe na terapia adjuvante foi de 8mg/kg no primeiro ciclo, seguido de 6mg/kg, totalizando 17 ciclos com intervalo de 21 dias. A avaliação clínica foi programada para ser realizada a cada 45 dias e o ecocardiograma a cada três meses. **Resultados:** A frequência de cardiotoxicidade foi de 13.8% (33/240), sendo que em 28 pacientes devido a queda da FEVE abaixo de 55%, queda que foi revertida na maioria das pacientes com a suspensão ou interrupção do tratamento com trastuzumabe. O intervalo médio (DP) entre o início do tratamento com trastuzumabe e a queda da FEVE foi 7.33 (SD=3.70) meses. A hipertensão arterial esteve presente em 51.5% e 35.3% das pacientes que, respectivamente, apresentaram e não apresentaram cardiotoxicidade ($p=0.07$). Idade, peso, IMC, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, lateralidade da mama comprometida e estadiamento clínico não variaram significativamente com o diagnóstico de cardiotoxicidade. As pacientes que fizeram uso prévio de antraciclinas, apresentaram cardiotoxicidade em 15.4% enquanto as que fizeram uso de CMF apresentaram cardiotoxicidade em 5.3% ($p=0.10$). A cardiotoxicidade não apresentou associação com o tratamento com taxano e as doses acumuladas de antraciclinas foram semelhantes entre as pacientes. A cardiotoxicidade não apresentou associação com progressão da doença, recorrência local, recorrência regional e metástases. Observou-se que 28.1% das pacientes que apresentaram cardiotoxicidade evoluíram para óbito, o que ocorreu em 15.8% das pacientes que não tiveram cardiotoxicidade ($p=0.09$). O tratamento com trastuzumabe foi suspenso em 93.9% e 9.7% das pacientes que, respectivamente, apresentaram e não apresentaram cardiotoxicidade ($p<0.0001$). A média do total de ciclos de trastuzumabe aplicados nas pacientes que apresentaram cardiotoxicidade foram 10.9, enquanto que a média foi 16.0 para as pacientes que não apresentaram cardiotoxicidade, diferença que foi estatisticamente significativa ($p<0.0001$). **Conclusões:** As pacientes que apresentaram cardiotoxicidade realizaram menos ciclos de trastuzumabe, porém

sem impacto negativo detectável no prognóstico do câncer de mama. Pacientes com hipertensão arterial seriam aquelas com maior probabilidade de desenvolver cardiotoxicidade. O desafio é balancear a suspensão ou interrupção do tratamento adjuvante com trastuzumabe, que melhora significativamente o prognóstico, com as manifestações clínicas da cardiotoxicidade.

Palavras-chave: trastuzumabe, receptor do fator de crescimento epidérmico, cardiotoxicidade, prognóstico, neoplasias da mama.

ABSTRACT

Introduction: The use of trastuzumab has brought important gains in the prognosis of women with HER2-positive breast cancer, but cardiotoxicity is the main adverse effect that may determine discontinuing the treatment. This study aimed at analyzing factors associated with or derived from cardiotoxicity mediated by adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive breast cancer. **Methodology:** The study included 240 patients with HER2-positive breast carcinoma, stages I, II and III, submitted to adjuvant trastuzumab therapy. All the women included had baseline echocardiograms showing a left ventricular ejection fraction (LVEF) greater than or equal to 55%, with no symptoms or clinical manifestations of cardiac insufficiency. Administration of trastuzumab in adjuvant therapy was given in doses of 8mg/kg in the first cycle, followed by 6mg/kg, totaling 17 cycles with 21 day intervals. Clinical evaluations were scheduled for every 45 days and echocardiograms every three months. **Results:** The cardiotoxicity frequency was 13.8% (33/240), of which 28 patients showed LVEF below of 55%, reduction that was reverted in most of the patients when suspending or interrupting the trastuzumab treatment. The average intervals (DP) between the beginning of trastuzumab treatment and the LVEF drop was 7.33 (SD=3.70) months.

Hypertension was present in 51.5%, and 35.3% of the patients who, respectively, presented or did not present cardiotoxicity ($p=0.07$). Age, weight, body mass index, dyslipidemia, diabetes mellitus, tobacco use, laterality of compromised breast and clinical staging did not reveal statistically differences or association with cardiotoxicity diagnosis. We observed that 15.4% and 5.3% of patients who previously used, respectively, anthracycline and CMF showed cardiotoxicity ($p=0.10$). The cardiotoxicity showed no association with taxanes treatment and the cumulative doses of anthracycline were similar among patients. Cardiotoxicity showed no association with the progression of the disease, local reoccurrences, regional reoccurrences or metastasis. We observed that 28.1% of the patients who presented cardiotoxicity died, while 15.8% of the patients who did not have cardiotoxicity also died ($p=0.09$), but none of these deaths was directly caused by cardiotoxicity. Trastuzumab therapy was suspended in 93.9% and 9.7% of the patients who, respectively, presented and did not present cardiotoxicity ($p<0.0001$). The average of total trastuzumab cycles applied in patients with cardiotoxicity was 10.9, while the average was 16.0 for patients who did not show cardiotoxicity, a statistically significant difference ($p<0.0001$). **Conclusions:** Patients who presented cardiotoxicity received fewer trastuzumab cycles, but with no detectable negative impact on their breast cancer prognosis. Patients with hypertension seemed to be those most likely to develop cardiotoxicity.

The oncologist's challenge is to balance suspension of the trastuzumab treatment which significantly improves the prognosis as opposed the occurrence of reversible cardiotoxicity.

Key-words: trastuzumab, receptor of epidermal growth factor, cardiotoxicity, prognosis, breast cancer

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação esquemática do mecanismo de ação dos receptores HER	18
Figura 2 - Prováveis mecanismos de ação do trastuzumabe	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC-T	doxorubicina/ciclofosfamida-taxano
CMF	ciclofosfamida/metotrexate/5-fluoruracil
DNA	Desoxyribunucleic acid
EGFR	Epidermal growth factor receptor
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FISH	Fluorescence in situ hybridization
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
HER2	Human epidermal growth fator receptor 2
HF	Heart Failure
IC	Insuficiência Cardíaca
IgG	Imunoglobulina G
IHC	Imuno-histoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
mAbs	Anticorpos Monoclonais
OMS	Organização Mundial da Saúde
RE	Receptor de estrógeno
RP	Receptor de progesterona
TN	Triplo Negativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS.....	24
Objetivo Geral	24
Objetivos Específicos.....	24
3. RESULTADOS	25
Submission Confirmation	25
ARTICLE:	27
4. CONCLUSÃO	41
5. REFERÊNCIAS	42
6. ANEXOS.....	45

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum no mundo e, de longe, o tipo de câncer mais frequente entre as mulheres, com uma estimativa de 1,67 milhões de novos casos de câncer diagnosticados em 2012 (25% de todos os cânceres). É o câncer mais comum em mulheres, tanto nas regiões mais e menos desenvolvidas, com um pouco mais casos em regiões menos desenvolvidas (883,000 casos) do que em regiões mais desenvolvidas (794,000). As taxas de incidência variam quase quatro vezes em todas as regiões do mundo, com taxas que variam de 27 por 100.000 habitantes na África Central e na Ásia Oriental para 92 por 100.000 habitantes na América do Norte (1).

O carcinoma da mama é classificado como a quinta causa de morte por câncer em geral (522.000 mortes) e enquanto ela é a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres em regiões menos desenvolvidas (324.000 mortes, 14,3% do total), agora é a segunda causa de morte por câncer em regiões mais desenvolvidas (198.000 mortes, 15,4%), após o câncer de pulmão. A variação das taxas de mortalidade entre regiões do mundo tem menor incidência de câncer de mama devido a sobrevida ser mais favorável em regiões desenvolvidas (alta incidência), com taxas que variam de 6 a cada 100.000 habitantes na Ásia Oriental a 20 por 100.000 habitantes na África Ocidental (1).

O câncer de mama no Brasil é a primeira causa oncológica de mortes no sexo feminino. Caracteriza-se como um dos maiores problemas de saúde pública em países desenvolvidos, o que também vem ocorrendo em países em desenvolvimento. As estatísticas tem demonstrado aumento de incidência da doença (cerca de 1% ao ano em muitos países) mas, mortalidade estável por muitas décadas, o que pode demonstrar melhoria na detecção e no tratamento (2). Segundo o INCA, no Brasil, o câncer de mama é o mais incidente em todas as regiões, com exceção da Região Norte (3). Para o ano de 2016, a estimativa, é de cerca de 57.960 casos, o que equivale a 28,1% de novos casos de câncer de mama com localização primária, a cada 100 mil habitantes (4).

Carcinomas da mama são um grupo diverso de lesões que diferem na aparência microscópica e comportamento biológico, embora estes distúrbios são frequentemente discutidos como uma única doença (5). Os carcinomas da mama in situ, são ductal (também conhecido como carcinoma intraductal) ou lobular. Esta distinção é baseada principalmente no padrão de crescimento e características citológicas das lesões, ao invés de sua localização anatômica no sistema ductal-lobular de mama (5). Os carcinomas da mama invasivos consistem em vários subtipos histológicos; os percentuais estimados, cuja distribuição segue abaixo (5):

- Ductal Infiltrando - 76%
- Lobular invasivo - 8%
- Ductal / lobular - 7%
- Mucinoso (coloidal) - 2,4%
- Tubular - 1,5%
- Medular - 1,2%
- Papilar - 1%

A classificação da OMS de tumores da mama, 4ª edição, é uma atualização para a 3ª edição (publicada em 2003), e abrange todas as lesões neoplásicas e pré-neoplásicas de mama. Alterações à 4ª edição incluem novos aspectos e mudanças na terminologia que refletem o nosso conhecimento atual destas lesões. Definições para diagnóstico histopatológico são complementados por uma descrição das características clínicas, epidemiologia, macroscopia, genética e características prognósticos e preditivas. A revisão da classificação da OMS se concentra em carcinomas invasivos, lesões precursoras, e algumas proliferações epiteliais benignas (6).

A classificação morfológica do carcinoma de mama, incluindo informações sobre grau de diferenciação tumoral, era insuficiente para entender a biologia e o comportamento evolutivo destes tumores. Na prática tumores morfológicamente semelhantes apresentavam características clínicas diferentes. Estudos com microarrays de DNA para avaliar padrões de expressão gênica inicialmente identificaram subtipos que correspondiam a variações da presença ou ausência de receptores de estrógeno (RE), que seriam os tumores luminais, e de *human epidermal growth factor receptor -2* (HER2) (7). Ao longo dos anos a classificação dos subtipos moleculares foi se ajustando ao ganho de conhecimento, evolui de quatro para cinco categorias e incorporou informações que permitiu sua caracterização pela análise imunohistoquímica (8).

Na 12th *St Gallen International Breast Cancer Conference Expert Panel*, em 2011, foram elaboradas recomendações para uso da imunohistoquímica para RE, receptor de progesterona (RP), HER2 e da proteína ki67 (ki67), visando definir os subtipos moleculares. RE e EP positivos deveriam apresentar pelo menos 1% de células com núcleos corados. O HER2 somente precisaria ser avaliado pela técnica de *fluorescence in situ hybridization* (FISH) quando a expressão desta proteína fosse indeterminada pela imunohistoquímica. Para a proteína ki67, o ponto de corte estabelecido foi de 14% de células coradas. Quando o tumor não apresentava expressão de RE, RP e de HER2, foi denominado de triplo-negativo (TN) (9).

A classificação dos subtipos moleculares após 13th *St Gallen International Breast Cancer Conference* ficou assim estabelecida: Luminal A-like: expressa RE e RP, não expressa HER2 e tem baixa expressão de ki67; Luminal B-like HER2 negativo: expressa RE, não expressa HER2 e pode ter uma das seguintes características: alta expressão de ki67; Luminal B-like HER2 positivo: expressa RE e superexpressa/amplifica HER2, independentemente do estado do RP e do ki- 67; HER2 positivo (não luminal): não expressa receptores hormonais (RE e RP) e superexpressa/amplifica o HER2; Triplo-negativo: não expressa RE e RP, nem HER2 (10).

Na 14th *St Gallen International Breast Cancer Conference* houve indicação de que o melhor ponto de corte para expressão de ki67 seja 20% e a confirmação de que para pacientes HER2 positivo, o tratamento deveria incluir quimioterapia com antraciclina e taxano, associada a terapia anti-HER2 (11).

Receptores do fator de crescimento epidérmico em humanos, HER1, HER2, HER3 e HER4 (também chamados de ErbB-1, ErbB-2, Erb-3 e Erb-4, respectivamente) são receptores tirosina quinase transmembrana com homologia parcial que normalmente regulam o crescimento e sobrevivência celular, assim como a adesão, migração e diferenciação. Cada um destes receptores consiste de um domínio de ligação extracelular, um segmento transmembranar lipofílico, e (exceto para HER3) um domínio de tirosina quinase intracelular funcional. Os domínios da tirosina quinase são ativados ambos por homodimerização e heterodimerização, geralmente induzida pela ligação do ligante. Uma vez ativado, as cascatas de transdução de sinal destes receptores promovem proliferação celular e imortalização. Sinalização e superexpressão sinalização HER2 promove a proliferação celular através da via de Ras-MAPK e inibe morte celular através do alvo de fosfatidilinositol-3'-quinase AKT-mamífero de rapamicina (mTOR) via AKT (12).

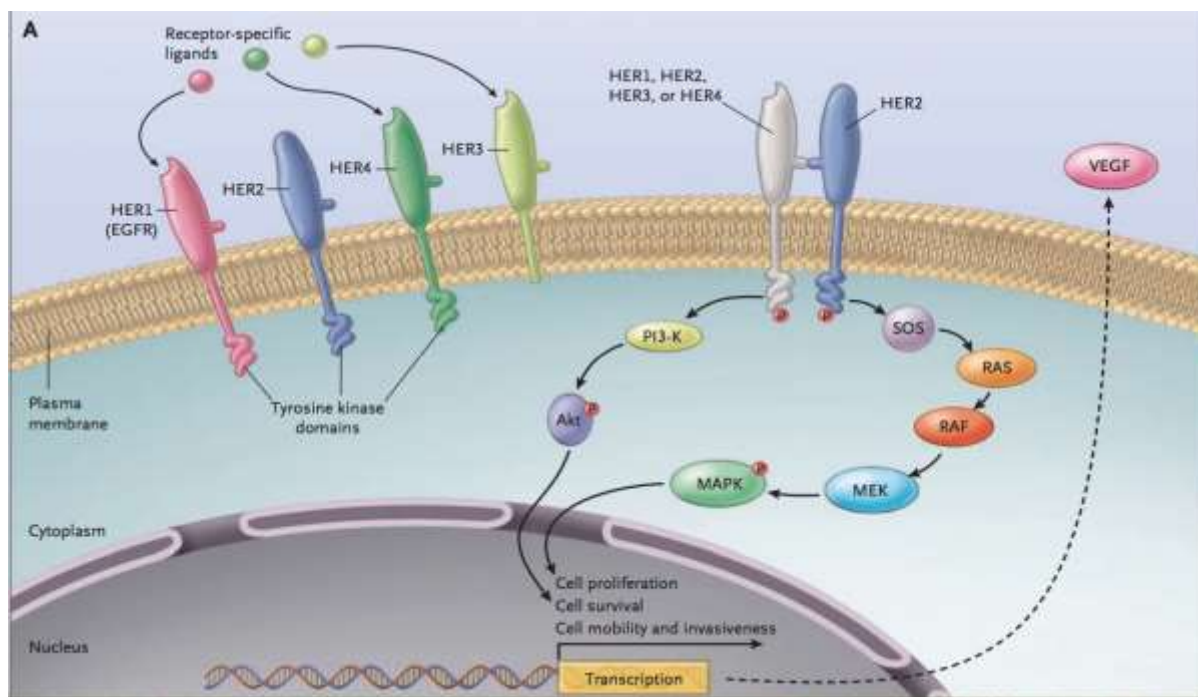


Figura 1 - Representação esquemática do mecanismo de ação dos receptores HER (12)

Anticorpos são proteínas usadas pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar corpos estranhos como bactérias, vírus ou células tumorais. Um anticorpo reconhece um alvo específico, o antígeno, presente nas células estranhas ao organismo. Cada anticorpo dispõe de dois sítios, chamados de parátomos, que se ligam a uma parte específica do antígeno, chamado epítipo. A especificidade que determina a afinidade entre anticorpos e antígenos é semelhante à existente na relação entre chave/fechadura. Essa interação sinaliza uma ação para que outros componentes do sistema imunológico destruam, por exemplo, microrganismos ou células tumorais. Anticorpos pertencem a uma classe de proteínas, conhecidas como imunoglobulinas, que são produzidas e secretadas por linfócitos B em resposta à estimulação por antígenos (13).

Anticorpos monoclonais (mAbs, na sigla em inglês) são anticorpos produzidos por um único clone de um linfócito B parental, sendo, portanto, idênticos em relação às suas propriedades físico-químicas e biológicas. Esses mAbs podem ser gerados em laboratório para reconhecer e se ligar a qualquer antígeno de interesse. Tal procedimento foi descrito pela primeira vez em 1975, em artigo publicado na revista *Nature* pelos cientistas César Milstein e Georges Köhler. Por esse feito, ambos dividiram o Prêmio Nobel de Medicina no ano de 1984 com o dinamarquês Niels Kaj Jerne (13).

Os anticorpos monoclonais são produzidos em laboratório a partir de linfócitos B gerados por camundongos cujos sistemas imunológicos foram estimulados pelos antígenos de interesse. São chamados de anticorpos murinos. Devido à sua origem murina, esses anticorpos, se usados de forma continuada durante uma terapia, estimulam uma reação imunológica ao próprio anticorpo. Por essa razão, o uso dos mAbs ficou limitado durante duas décadas à produção de kits para diagnósticos ou à pesquisa científica (13).

As modernas técnicas de engenharia genética permitem, porém, que esses anticorpos sejam humanizados, isto é, os genes responsáveis pela produção dessas proteínas sejam modificados de forma a eliminar essa reação imunológica do organismo humano. Assim são gerados os chamados anticorpos monoclonais humanizados. O processo de humanização não deve alterar a afinidade do anticorpo com o respectivo antígeno e possibilita assim o seu emprego continuado em procedimentos terapêuticos (13).

Na área de oncologia, uma nova geração de medicamentos está baseada na capacidade dos mAbs em reconhecer antígenos específicos de tumores e induzir uma resposta imune contra as células cancerosas. Além disso, os mAbs podem ser modificados de forma a atuarem como portadores de radioisótopos ou toxinas às células cancerosas, ampliando seu espectro de aplicação terapêutica (13).

O trastuzumabe (nome comercial: Herceptin®, en:Genentech) é um anticorpo monoclonal humanizado, derivado do DNA recombinante que liga-se com alta afinidade ao HER2. O anticorpo é uma Imunoglobulina G (IgG) que contém trechos humanos que ligam-se à HER2. O anticorpo humanizado é produzido por uma cultura de células do ovário do Hamster Chinês (14).

O gene HER2 é amplificado em 25 a 30% dos tumores malignos de mama e, nestes casos, a proteína codificada está presente em níveis anormalmente elevados nas células. Mulheres com tumores malignos da mama que super-expressam HER2 têm uma forma agressiva da doença, com sobrevida global e livre de doença significativamente reduzida (15).

Vários anticorpos monoclonais murinos dirigidos contra o domínio extracelular da proteína HER2 foram encontrados para inibir a proliferação de células de tumores humano que super-expressam HER2, tanto *in vitro* e *in vivo*. Para minimizar a imunogenicidade, a região de ligação ao antígeno de um dos mais eficazes anticorpos foi fundida com a região de estrutura humana IgG e testados contra células de cancro da mama que super-expressam HER2 *in vitro* e *in vivo* (15).

A fase 1 de ensaios clínicos mostrou que o anticorpo é seguro e confinada ao tumor. A fase 2 de ensaios clínicos demonstrou que muitas mulheres com doença metastática HER2-positivo que apresentaram recidiva após quimioterapia tiveram uma resposta para trastuzumabe; como sugerem os dados pré-clínicos, a eficácia do trastuzumabe quando administrado com quimioterapia foi superior à sua eficácia quando utilizado sozinho.

Os resultados de um ensaio clínico de fase 3 em que as mulheres com carcinoma que super-expressam HER2 que não tinham recebido anteriormente quimioterapia para a doença metastática foram distribuídos aleatoriamente para receber ou quimioterapia sozinha ou quimioterapia mais trastuzumabe. Os desfechos primários do estudo foram o tempo para a progressão da doença e a incidência de efeitos adversos. Os desfechos secundários foram as taxas e a duração das respostas, o tempo para falha do tratamento e sobrevida global (15). O desfecho primário era tempo de progressão da doença, que passou de 4,6 meses entre os pacientes que receberam quimioterapia sozinha para 7,4 meses entre aqueles que receberam trastuzumabe em associação com quimioterapia ($P < 0,001$). Trastuzumabe também foi associado com um aumento na taxa de resposta objetiva (50% versus 32%, $P < 0,001$) e uma maior duração da resposta (média de 9,1 vs 6,1 meses; $P < 0,001$) (15).

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, direcionado diretamente contra a porção extracelular do receptor HER2. Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, porém sabe-se que há envolvimento de respostas imunomediadas, inibição da clivagem do HER2, inibição de fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) e da angiogênese. Além disso, as células tratadas com trastuzumabe tendem a permanecer na fase G1 do ciclo celular (16).

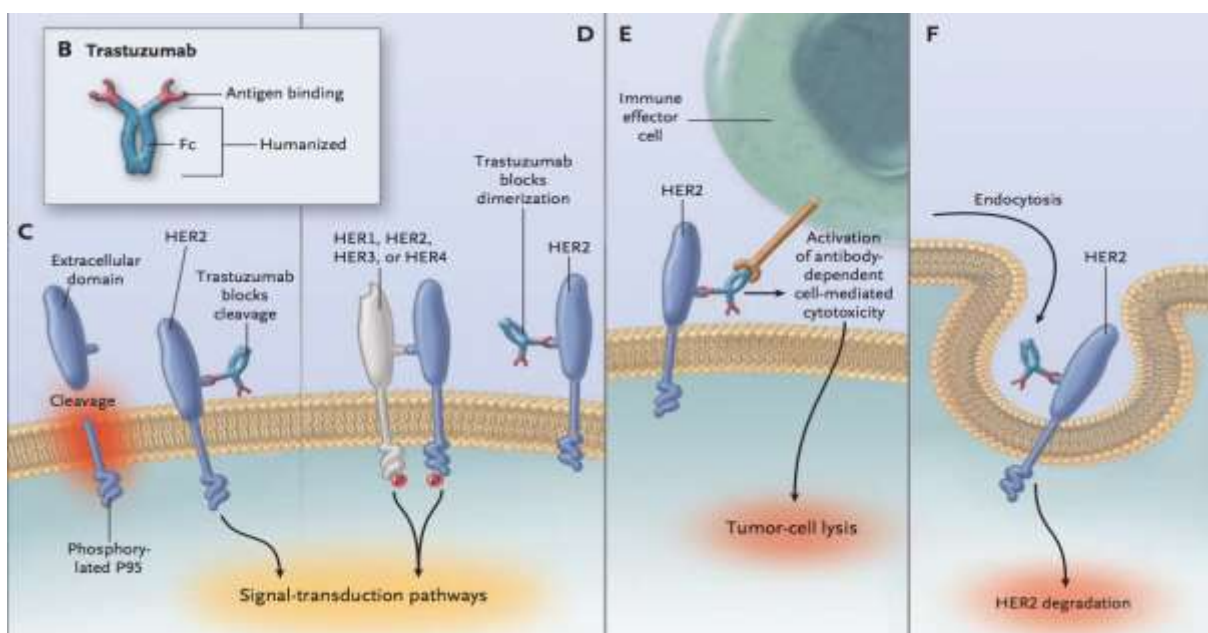


Figura 2 - Prováveis mecanismos de ação do trastuzumabe (12)

A presença do receptor HER2 no câncer de mama é imprescindível na indicação do tratamento com trastuzumabe. Os métodos mais empregados são a imuno-histoquímica (IHC, do inglês *Immunohistochemistry*) e a hibridização fluorescente in situ (FISH, do inglês *fluorescence in situ hybridization*). A imuno-histoquímica identifica a expressão de HER2 na membrana citoplasmática e seus resultados são expressos por um escore semiquantitativo comparado com a expressão de linhagens celulares com densidade de receptores já estabelecida (17). Na IHC, avalia-se o número de proteínas transmembrana codificadas pelo gene HER2. Nos casos de superexpressão, há milhares de proteínas funcionando como receptores na membrana celular. Os resultados podem ser: negativo, uma cruz (1+), duas cruzes (2+) ou três cruzes (3+). Achados negativos e 1+ representam tumores HER2 negativos. Achados de 3+ indicam superexpressão. O achado de 2+ representa um resultado indeterminado, havendo necessidade da realização de FISH. Nesta, avalia-se o número de centrômeros para cada braço de DNA na célula. Quando existe uma desproporção entre o número de braços de DNA e o de centrômeros, ou seja um aumento do número de cópias do gene, o HER2 está amplificado (18).

Os carcinomas de mama classificados pela IHC como “sem expressão” e “uma cruz (1+)” não tem indicação para o uso de trastuzumabe e sim para aqueles classificados com “três cruzes (3+)”. Os carcinomas de mama classificados como “duas cruzes (2+)” devem ser submetidos à FISH para decidir sobre a indicação da terapêutica com trastuzumabe. Assim, embora a taxa de concordância entre IHC e FISH não seja plena, indica-se IHC como teste inicial, seguida por FISH nos tumores com IHC (2+) (17).

Diversas combinações terapêuticas têm se mostrado eficazes e seguras, como a associação com taxanos, vinorelbina, platina, entre outras. O principal efeito adverso com o uso do trastuzumabe é a cardiotoxicidade, sendo a insuficiência cardíaca revertida com a suspensão da droga na maioria dos casos. Deve-se evitar o uso concomitante com antraciclinas fora do contexto de ensaios clínicos e, após o uso de antraciclinas, deve-se administrá-lo com cautela (19), (20).

Considera-se como cardiotoxicidade induzida pelas antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina e idarrubicina) quando ocorre queda na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), que tem sido observada entre 5% a 25% dos casos. A cardiotoxicidade inicia-se nas primeiras doses e está relacionada à dose cumulativa total do tratamento, especialmente com doses acima de 400 mg/m^2 por superfície corpórea. A fisiopatologia deste evento é o dano permanente do miocárdico, caracterizado por apoptose dos miócitos, resultando em fibrose e perda da função cardíaca (21).

Os taxanos assim como as antraciclinas são muito utilizados como primeira linha de tratamento contra o câncer de mama. Em um estudo piloto, pacientes tratados com antraciclinas e trastuzumabe apresentaram disfunção cardíaca a uma taxa de 27%, em comparação com uma taxa de 8% em pacientes tratados somente com antraciclinas. Um aumento da incidência de disfunção cardíaca também foi observado em pacientes tratados com paclitaxel e trastuzumabe, versus aqueles tratados apenas com paclitaxel (13% em comparação com 1%, respectivamente). A disfunção cardíaca também foi observada em ensaios em que os doentes foram tratados com trastuzumabe como um agente único ou em combinação com uma variedade de regimes de quimioterapia (22).

O trastuzumabe está relacionado à ocorrência de insuficiência cardíaca em até 26% dos pacientes (23). Estudos clínicos mostraram que a utilização prévia de antraciclinas em pacientes tratadas com trastuzumabe poderia favorecer o desenvolvimento de cardiopatia. Também parece que fatores de risco para doença miocárdica poderiam potencializar os eventos cardiotoxícos mediados por trastuzumabe (17). Sabe-se que o efeito cardiodepressor normalmente é transitório e reversível, resultando em melhor prognóstico. A cardiotoxicidade relacionada com o trastuzumabe é mais frequentemente manifestada por uma diminuição assintomática na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e menos frequentemente por insuficiência cardíaca (24-26). A toxicidade atribuída ao trastuzumabe ainda não é bem esclarecida, mas admite-se que em parte deva-se ao bloqueio do receptor HER2 que são fisiologicamente expressos nos miócitos e que exercem funções essenciais de cardiomioproteção (27).

Alguns fatores de risco associados a disfunção cardíaca (diminuição da FEVE) são idade avançada, índice de massa corporal elevada e terapia anti-hipertensiva, enquanto que diabetes, doença valvar cardíaca, doença arterial coronariana, não aumentam significativamente o risco (28-30).

A avaliação cardiológica através do ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada pelo baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo, como também permite avaliar as funções sistólica e diastólica, as valvas cardíacas e o pericárdio (12). Fatores relacionados ao próprio paciente, como janela acústica inadequada, e também ao examinador (variações intra e inter-observador) são considerados limitações da técnica. Outra alternativa é a ventriculografia radioisotópica indicada em algumas situações (31).

A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia descreve que a cardiotoxicidade associada a quimioterápicos pode se apresentar em uma das

seguintes formas clínicas: 1) miocardiopatia com redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), quer seja global, quer segmentar acometendo mais gravemente o septo interventricular; 2) sintomas associados à Insuficiência Cardíaca (IC); 3) sinais associados à IC, tais como B3, taquicardia ou ambos; 4) redução da FEVE em comparação com a basal, de pelo menos 5% até menos de 55%, com sinais ou sintomas de IC concomitantes, ou redução na FEVE na faixa de pelo menos 10% até menos de 55%, sem sinais ou sintomas concomitantes. Qualquer um dos quatro critérios é suficiente para confirmar diagnóstico de cardiotoxicidade e é recomendado o monitoramento da FEVE trimestral (32).

Uma vez que o uso de trastuzumabe significou um ganho importante no prognóstico para a mulher portadora de carcinoma de mama HER2 positivo, a interrupção deste tratamento devido a cardiotoxicidade deveria ser evitada ou prevenida (33). Uma vez melhor caracterizada a frequência e consequências decorrentes da cardiotoxicidade, espera-se que seja possível traçar guias clínicos mais efetivos na condução clínica deste efeito adverso, assim como orientar ações de farmacovigilância para promover diagnóstico mais precoce desta complicação, procurando evitar a suspensão do tratamento.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar fatores associados ou decorrentes da cardiotoxicidade mediada pelo tratamento adjuvante com trastuzumabe em mulheres com carcinoma de mama.

Objetivos Específicos

- Determinar a frequência de cardiotoxicidade mediada pelo tratamento adjuvante com trastuzumabe em mulheres com carcinoma de mama.
- Verificar se há associação da cardiotoxicidade com características clínicas das pacientes.
- Verificar se há associação da cardiotoxicidade com trastuzumabe com uso de quimioterapia citotóxica prévia.
- Verificar se a ocorrência de cardiotoxicidade compromete o prognóstico do carcinoma de mama.

3. RESULTADOS

Submission Confirmation

São Paulo Medical Journal <onbehalf+revistas+apm.org.br@manuscriptcentral.com> 9 de agosto de 2016 14:21

Responder a: revistas@apm.org.br

Para: zeferino@fcm.unicamp.br

Cc: anaelisa.farma@gmail.com, cabelo@correionet.com.br, tavicocoelho@gmail.com, otaviocoelho@uol.com.br,

betojrms@gmail.com, lctex@unicamp.br, zeferino@fcm.unicamp.br

09-Aug-2016

Dear Dr. Zeferino:

Your manuscript entitled "Cardiotoxicity associated with adjuvant trastuzumab in patients with breast cancer" has

been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the São Paulo

Medical Journal.

Your manuscript ID is SPMJ-2016-0209.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there

are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/spmj-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to

<https://mc04.manuscriptcentral.com/spmj-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the São Paulo Medical Journal.

Sincerely,

São Paulo Medical Journal Editorial Office



Cardiotoxicity associated with adjuvant trastuzumab in patients with breast cancer

Journal:	<i>São Paulo Medical Journal</i>
Manuscript ID:	SPMJ-2016-0209
Manuscript Type:	Original Article
Keyword -- MESH List & Decs List:	trastuzumab, receptor of epidermal growth factor, cardiotoxicity, prognosis, breast cancer

ARTICLE:***CARDIOTOXICITY ASSOCIATED WITH ADJUVANT TRASTUZUMAB IN PATIENTS WITH BREAST CANCER*****INTRODUCTION**

The molecular subtypes of breast cancer were inserted in the clinical practice in order to guide the treatment, and the expression of the human-2 epidermal growth factor receptor (HER2) is an important component of this new diagnosis scenario. Epidermal growth factor receptors in humans, HER1, HER2, HER3 and HER4 are tyrosine kinase transmembrane receptors with partial homology that regulate cell growth and survival, as well as adhesion, migration and differentiation (1). The HER2 gene is amplified in 25 to 30% of the malignant breast tumors and, in this case, protein expression is abnormally increased in cells (2).

The current consensus for HER2-positive patients is that the best treatment should include chemotherapy with anthracycline and taxanes, associated to anti-HER2 therapy (3). Cardiotoxicity is an adverse effect in the clinical treatment of breast cancer, and when mediated by anthracycline is strongly related to the total cumulative dose of the treatment (above 400 mg/m²) and causes permanent damage to the myocardial through the apoptosis of the myocytes, resulting in fibrosis (4). Trastuzumab is related to occurrences of heart failure in up to 26% of the patients and prior use of anthracycline could enhance the frequency severity of cardiotoxicity development (5). The effect mediated by trastuzumab is transient and reversible, most often them manifested by an asymptomatic decrease of left ventricular ejection fraction (LVEF) and less frequently for clinical heart failure (6-8).

Mechanism of cardiotoxicity due to trastuzumab is not clearly understood, but it could be in part due to blockage of the HER2 receptor which is physiologically expressed in the myocytes and performs essential protection of the myocardium (9). Some risk factors associated to cardiac dysfunction (reduced LVEF) are advanced age, high body mass index (BMI) and anti-hypertensive therapy, while diabetes, heart valve disease and coronary artery disease seems not significantly increase the risk (10-12). As the use of trastuzumab has brought important gains for the prognosis of women with breast cancer HER2, interruption of this treatment, due to cardiotoxicity, could compromise the prognosis (13).

OBJECTIVE

The objective of this study was to analyze factors associated to or caused by cardiotoxicity mediated by adjuvant therapy using trastuzumab in women with breast cancer. Once the frequency and consequences of cardiotoxicity is better characterized, one expects that it will be possible to outline more effective clinical guidelines for clinical management of this effect, as well as pharmacovigilance guidelines to promote earlier diagnosis of this complication, hence avoiding discontinuation of the treatment.

METHODS

This retrospective longitudinal cohort study included 240 patients diagnosed with HER2-positive breast cancer who begun adjuvant trastuzumab therapy at the Women's Hospital Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM at the State University of Campinas - UNICAMP (Campinas, Brazil) between April 2009 and January 2015. The project was approved by UNICAMP's Ethics in Research Committee. Patient inclusion criteria were: diagnosis of HER-2 positive breast cancer and undergoing adjuvant trastuzumab therapy ; stages I, II, III; age below 80 years old; baseline echocardiogram showing LVEF higher than or equal to 55%, without symptoms or clinical signs of heart failure (HF). Exclusion criteria were discontinuation of treatment for reasons not related to disease progression: other malignant neoplasm associated; pregnancy.

The institution's clinical guide establishes the following parameters for diagnosing cardiotoxicity: 1) cardiomyopathy with reduced LVEF, be that global or segmented; 2) symptoms or clinical signs of heart failure; 3) LVEF reduction compared to baseline of at least 5% to less than 55%, with signs of or symptoms of concomitant HF, or LVEF reduction of at least 10% to less than 55%, without concomitant signs of symptoms (14). The clinical evaluation was programmed for every 45 days and the echocardiogram every three months. The method used to analyze the LVEF was Teicholz method. The primary endpoint of the study was the diagnosis of cardiotoxicity during adjuvant trastuzumab therapy, conducted on at least two programmed consultations. The echocardiograms were performed in the same institution by different observers; some echocardiograms from different clinics were included in the analysis.

Adjuvant cytotoxic chemotherapy for HER2-positive patients who also submitted to trastuzumab therapy varied throughout the period analyzed in this study. Initially a small

number of patients received CMF adjuvant therapy, and then anthracycline associated with cyclophosphamide (AC) and finally AC followed by taxanes (AC+T). Administration of trastuzumab in adjuvant therapy was with 8mg/kg in the first cycle, followed by 6mg/kg, totaling 17 cycles with 21 day intervals. All doses are prepared in 250mL bags of 0.9% sodium chloride, wherein the infusion time of the first cycle was 90 minutes and 30 minutes for the remaining cycles.

Clinical data collected for medical records were: age, weight, BMI, personal history of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, tobacco use and laterality of breast cancer. The following information regarding the treatment was analyzed: anthracycline therapy, cumulative doses of anthracycline (corresponding to the sum of doses per cycle, expressed in mg/m²), taxanes therapy (prior and concomitant), number of trastuzumab cycles administered, diagnosis of any other toxicity, trastuzumab treatment suspended and trastuzumab treatment suspended indefinitely, and intervals between the beginning of trastuzumab and death. LVEF values were recorded from all echocardiograms taken. Information on local recurrences, regional recurrences, metastases and death were updated until March 2016, corresponding to 14 to 84 months of follow up time after beginning adjuvant trastuzumab.

The HER2 expression analyses were always carried out in the same laboratory using the immunohistochemistry (IHC) technique and classified as, lack of expression, one, two and three crosses. The HER2 were considered positive when the IHC expression was at 3+. When the IHC expression was 2+ fluorescent hybridization in situ (FISH) was performed and the results were also considered HER2-positive when the respective gene amplification was present (2). The univariate analyses of continuous variables were carried out with Kruskal-Wallis test and the association between categorical variables were evaluated using the Fisher's Chi-squared test. The Epi Info software version 7.0 for Windows was used. P values <0.05 were considered statistically significant, and between 0.05 and 0.10 the significance was considered borderline.

RESULTS

The cardiotoxicity diagnosis during the adjuvant trastuzumab therapy on breast cancer patients was established in 13.8% (33/240) of the patients included in this study. Among those patients with cardiotoxicity, 28 showed LVEF levels below 55% in at least one echocardiogram during treatment. The remaining five patients had symptoms of heart failure without a reduction of the ejection fraction below 55%.

Figure 1 illustrates the LVEF levels of patients with and without cardiotoxicity according to the echocardiogram sequence during adjuvant trastuzumab treatment. The LVEF reduction trend between the echocardiogram baseline and the first control is easily identified in figure 1, as well as IVEF recovery from the third control test. The average intervals (DP) from the beginning of trastuzumab treatment to the LVEF reduction.

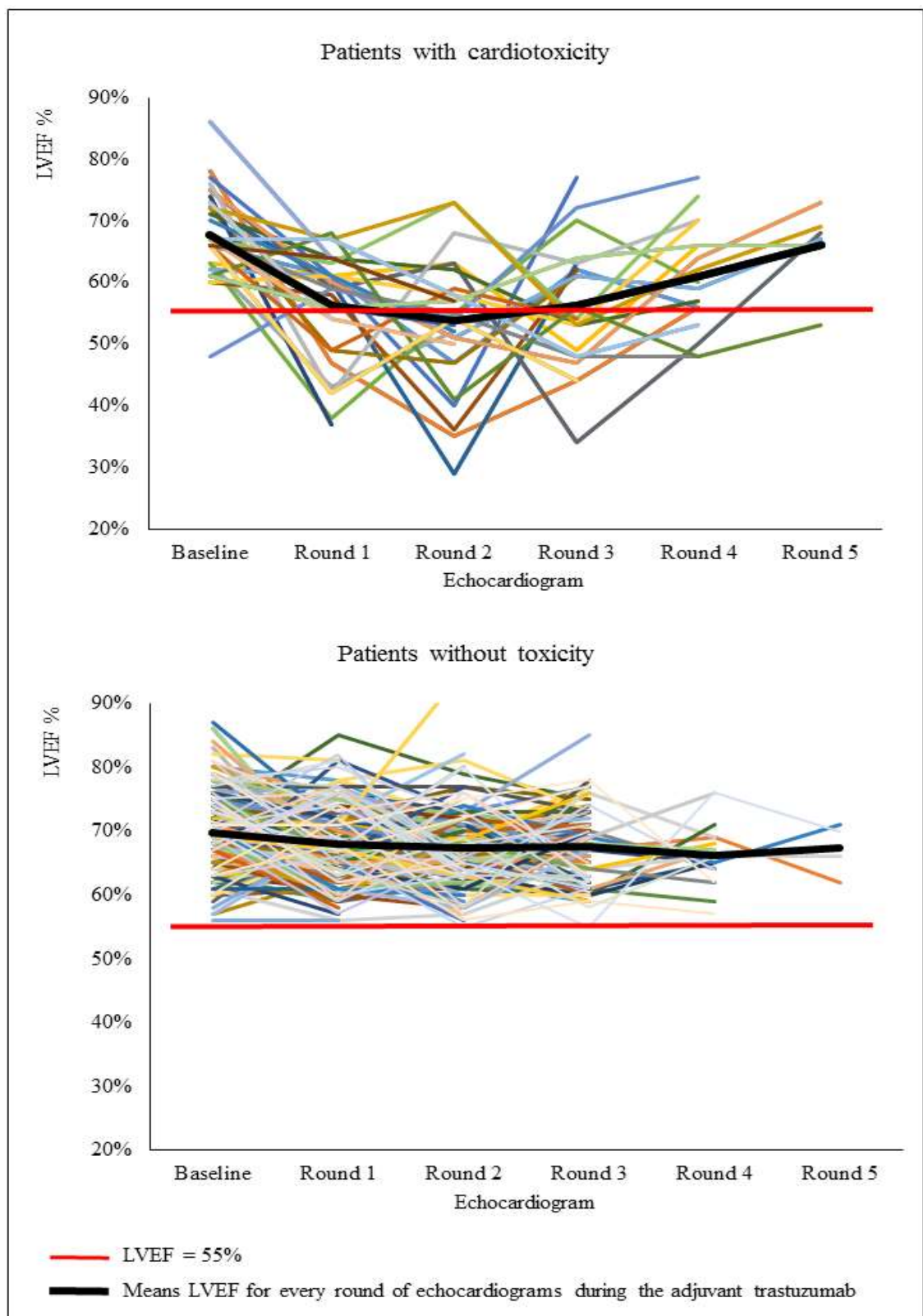


Figure 1 – Left ventricular ejection fraction of patients with and without cardiotoxicity according to the round of echocardiogram. All the patients undergone to adjuvant trastuzumabe for breast cancer. Each line correspond to a patient.

Hypertension was present in 51.5% and 35.3% of the patients who, respectively, presented and did not present cardiotoxicity, showing p -value=0.07, considered as borderline statistical significance. The age, weight and BMI were similar among the patients who presented and did not present cardiotoxicity. Dyslipidemia, diabetes mellitus, tobacco use, laterality of affected breast and clinical stages showed no association with the diagnosis of cardiotoxicity (Table 1). was 7.33 (SD=3.70) months (Data not shown).

Table 1. Clinical characteristics of patients with breast cancer undergone to adjuvant trastuzumab according to occurrence of cardiotoxicity

		Cardiotoxicity		
		Yes	No	
Continuous variables		means $\pm$ SD	means $\pm$ SD	p ¹
Age (years)		54.8 $\pm$ 10.3	51.5 $\pm$ 10.8	0.19
Weight (kg)		68.1 $\pm$ 11.3	69.7 $\pm$ 13.2	0.54
Body mass index		28.2 $\pm$ 4.5	27.8 $\pm$ 5.1	0.69
Categorical variables		n (%)	n (%)	p ²
Dyslipidemia		2 (6.1)	15 (7.3)	0.81
Diabetes Mellitus		5 (15.2)	29 (14.0)	0.86
Smoking	Yes	6 (18.2)	24 (11.8)	0.38
	In the past	4 (12.1)	41 (20.2)	
Arterial hypertension		17 (51.5)	73 (35.3)	0.07
Breast side	Right	15 (45.5)	99 (48.1)	0.78
	Left	18 (54.6)	107 (51.9)	
Clinical staging	I	3 (9.1)	34 (16.4)	0.54
	II	14 (42.4)	77 (37.2)	
	III	16 (48.5)	96 (46.4)	
Total: distribution of patients		33 (13.8%)	207 (86.3%)	240 (100%)

1 – Test Kruskal-Wallis; 2 – Test Qui-quadrado

Analyzing the previous cytotoxic chemotherapy, 15.4% of patients who had received anthracycline showed cardiotoxicity meanwhile 5.3% of patients who had received CMF showed cardiotoxicity, showing p-value=0.10, considered as borderline statistical significance. Cardiotoxicity showed no association with taxane treatment, and the cumulative doses of anthracycline were similar among patients (Table 2).

Table 2. Therapeutic procedures before the adjuvant trastuzumab in patients with breast carcinoma according to the occurrence of cardiotoxicity

		Cardiotoxicity		
		Yes	No	
Categorical variables		n (%)	n (%)	p ¹
Pretreatment	AC	31 (93.9)	171 (82.6)	0.10
anthracycline	CMF	2 (6.1)	36 (17.4)	
Treatment	Sim	15 (45.5)	88 (42.5)	0.75
taxane	Não	18 (54.5)	119 (57.5)	
Continuous variables		means±SD	means±SD	p ²
Cumulative anthracycline dose (mg/m ²)		302.6±59.3	302.3±77.5	0.97
Total: distribution of patients		33 (13.8%)	207 (86.3%)	240 (100%)

1 – Test Qui-quadrado; 2 – Test Kruskal-Wallis

Cardiotoxicity showed no association with disease progression, local recurrences, regional recurrences and metastases. It was observed that 28.1% of the patients presenting cardiotoxicity died, which also occurred in 15.8% of the patients who did not have cardiotoxicity, showing p-value=0.09, considered as borderline statistical significance. None of these deaths was directly caused by cardiotoxicity. Trastuzumab treatment was suspended in 93.9% and 9.7% of the patients who, respectively, presented and did not present cardiotoxicity (p<0.0001). Trastuzumab treatment was suspended indefinitely for 54.6% and 3.4% of the patients who, respectively, presented and did not present cardiotoxicity

($p < 0.0001$). The average total of trastuzumab cycles applied to patients presenting cardiotoxicity was 10.9, while the average was 16.0 who those who did not present cardiotoxicity ($p < 0.0001$). The differences between intervals from the beginning of trastuzumab treatments and the deaths were not statistically significant among the patients (Table 3).

Table 3. The clinical outcome of patients with breast cancer undergone to adjuvant therapy with trastuzumab according to the occurrence of cardiotoxicity

		Cardiotoxicity		p ¹
		Yes	No	
Categorical variables		n (%)	n (%)	
Any progression	Yes	10 (30.3)	53 (26.1)	0.61
	No	23 (69.7)	150 (73.9)	
Local recurrence	Yes	3 (9.1)	15 (7.4)	0.73
	No	30 (90.9)	188 (92.6)	
Regional recurrence	Yes	1 (3.0)	10 (4.9)	0.63
	No	32 (96.9)	193 (95.1)	
Metastasis	Yes	8 (24.2)	44 (21.6)	0.73
	No	25 (75.8)	160 (78.4)	
Death ³	Yes	9 (28.1)	32 (15.8)	0.09
	No	23 (71.9)	171 (84.2)	
Death due to disease progression	Yes	7 (21.2)	24 (15.6)	0.13
	No	26 (78.8)	183 (84.4)	
Suspended treatment	Yes	31 (93.9)	20 (9.7)	<0.0001
	No	2 (6.1)	187 (90.3)	
Suspended treatment definitely	Yes	18 (54.6)	7 (3.4)	<0.0001
	No	15 (45.5)	200 (96.6)	
Continuous variables		means±SD	means±SD	p ²
Number of applied cycles of trastuzumab		10.1±5.5	16.0±3,2	<0.0001
Range: Start trastuzumab and death		28.3±11.1	26.3±17.2	0.40
Total: distribution of patients		33 (13.8%)	207 (86.3%)	240 (100%)

1= Test Qui-quadrado; 2= Test Kruskal-Wallis; 3= There were no registers of death directly caused by cardiotoxicity

DISCUSSION:

The study showed that 13.8% of the patients that underwent adjuvant trastuzumab therapy presented cardiotoxicity, on average 7.33 months after the beginning of treatment, almost all of which had their treatment suspended, showing later LVEF recovery. Close to half of them had their treatment indefinitely suspended and, consequently, those patients received less trastuzumab cycles, of an average of 10 cycles as opposed to the 17 recommended in standard treatment. Therefore, it would be expected that the prognosis of these patients would be compromised, nevertheless the increase of recurrence rates was not observed, whether local, regional or metastasis, during the follow-up of these patients.

It is evident that adjuvant trastuzumab therapy improves the prognosis. A systemic review and meta-analysis of clinical tests randomly done on breast cancer treatment initially (2008) showed that patients underwent adjuvant trastuzumab therapy presented less mortalities (RR, 0.66; IC95%, 0.57-0.77), as well as lower locoregional rates of recurrences (RR, 0.58; IC95%, 0.43-0.77) and at a distance of (RR, 0.60; IC95%, 0.52-0.78) (15). Another more recent and similar meta-analysis (2011) also showed patients with HER2-positive breast cancer benefit in overall survival, locoregional recurrences and at a distance of ($p=0.001$) when adding adjuvant trastuzumab therapy (16).

The FinHER study comparing docetaxel versus viorelbine as adjuvant therapy for initial breast cancer, had secondary results showing that, within the subgroup of patients diagnosed with HER2-positive cancer, receiving nine trastuzumab infusions at one week intervals, showed a greater survival rate free of recurrences during a period of three years, than those who did not receive the antibody (89 % versus 78 %; recurrence risk rate or death, 0.42; 95%CI, 0.21-0.83) (17). Yet another clinical study that compared 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients diagnosed with initial HER2-positive breast cancer (PHARE) showed that after 3 - 5 years of follow-up, six months of trastuzumab treatment was inferior to 12 months of trastuzumab (18). Therefore, it could be that patients in our study that received an average of 10 cycles of trastuzumab had some benefit regarding disease control, based on the FinHER study (17); however, this benefit may be less than what could be expected with full treatment, based on the PHARE study (18).

The results of our study did not show a worse prognosis in regards to frequency of disease recurrence, however, death percentages almost doubled with patients presenting cardiotoxicity, 28.1% versus 15.8%, showing borderline significance ($p=0.09$) and, therefore,

this is not conclusive findings. Follow-up time was from 18 to 84 months from the beginning of trastuzumab treatment, which is, quite possibly insufficient for adequate analysis of disease-free intervals and survival for this sample size.

Some risk factors are described as potential for cardiotoxicity caused by trastuzumab. One study showed that above the age of 50, the use of anti-hypertension medication ($p=0.02$ and $p=0.03$ respectively) was statistically significant, whereas tobacco use ($p=0.26$), diabetes, dyslipidemia ($p=0.61$) were not statistically significant (12). Another study showed that higher BMI ($p=0.185$) was not significantly associated to LVEF reduction (10). Our study showed no association with age, BMI, tobacco use, diabetes mellitus and dyslipidemia in occurrences of cardiotoxicity. We observed that 51.5% of the patients that presented cardiotoxicity also had hypertension, while 35.3% of the patients not presenting cardiotoxicity had hypertension as well, a difference resulting in a p-value of 0.07, considered as borderline significance.

Currently, standard adjuvant therapy for HER2-positive breast cancer patients includes anthracyclines and trastuzumab, which is associated with a greater probability of occurrences of cardiotoxicity compared to when only one of these drugs is used (19). In our study 38 of the 240 patients did not undergo previous treatment of anthracyclines and this is, therefore, a small sample size for testing cardiotoxicity risk for patients not receiving anthracyclines. The clinical evaluation after treatment with anthracyclines, and before beginning administration of trastuzumab, identifies patients that were already diagnosed with cardiotoxicity or heart failure, selecting patients without this adverse effect to undergo to trastuzumab treatment. Furthermore, cardiotoxicity cause by the use of anthracyclines is associated to cumulative doses higher than $400\text{mg}/\text{m}^2$ (20). Our study showed that patients presenting or not presenting cardiotoxicity received cumulative doses of anthracycline, at around $300\text{mg}/\text{m}^2$.

Some possible true associations were not statistically conclusive in this study, such as those which showed borderline significances, either due to insufficient sample size or short follow-up time to evaluate the prognosis of adjuvant therapy and cardiotoxicity. Nevertheless, this limitation occurs when the differences, although true, are small and maybe have little or no clinical importance. The oncologist's challenge is to balance suspension of the trastuzumab treatment which significantly improves the prognosis as opposed the occurrence of reversible cardiotoxicity.

Therefore, the study showed that 13.8% of patients who received adjuvant trastuzumab therapy presented cardiotoxicity, on average 7.33 months after the beginning of treatment, but with no major negative impact on the breast cancer prognosis, even when the patient received less trastuzumab cycles. Patients with hypertension would be those with the greatest probability of developing cardiotoxicity.

REFERENCES

1. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51.
2. 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.
3. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
4. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144(1):3-15.
5. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):312-20.
6. Fiuza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv Ther.* 2009;26 Suppl 1:S9-17.
7. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):322-9.
8. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer.* 2002;95(7):1592-600.
9. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2010;21(6):578-90.
10. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1231-8.
11. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 2008;31(6):459-67.
12. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Jr., Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-9.

13. Murthy P, Kidwell KM, Schott AF, Merajver SD, Griggs JJ, Smerage JD, et al. Clinical predictors of long-term survival in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(3):589-95.
14. Kalil Filho R, Hajjar LA, BAcacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo 2011.
15. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2008;13(6):620-30.
16. Wenjin Yin YJ, # Zhenzhou Shen, Zhimin Shao, and Jinsong Lu*. Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, e21030. 2011;6.6(e21030).
17. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, 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;354(8):809-20.
18. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):741-8.
19. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-21.
20. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97(11):2869-79.

4. CONCLUSÃO

- A frequência de cardiotoxicidade em pacientes com carcinoma da mama tratadas com trastuzumabe foi de 13.8% (33/240).
- Não houve associação entre cardiotoxicidade e idade, peso e IMC das pacientes, assim como com diabetes mellitus e dislipidemia. A ocorrência de cardiotoxicidade mostrou associação limítrofe com hipertensão arterial.
- Não houve associação da cardiotoxicidade com o uso prévio ou concomitante de taxanos. A ocorrência de cardiotoxicidade mostrou associação limítrofe com o uso prévio de antraciclinas.
- As pacientes que apresentaram cardiotoxicidade tiveram tratamento suspenso e consequentemente realizaram menos ciclos de trastuzumabe. No entanto não se observou associação da ocorrência de cardiotoxicidade com maior frequência de recorrência local, regional ou de metástases. Todavia, a ocorrência de cardiotoxicidade mostrou associação limítrofe com a frequência de óbito.

5. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/JULY/2016.
2. Guimarães JRQ. Epidemiologia. In: editora B, editor. Manual de Oncologia. I. 3 ed. São Paulo: BBS; 2008. p. 79.
3. (Brasil). INDCI. Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2014; 2014 [Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/conceito_magnitude.
4. (Brasil) INDC-I. Estimativa biênio 2016-2017. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2016; 2016.
5. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer. 2005;93(9):1046-52.
6. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care (Basel). 2013;8(2):149-54.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52.
8. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2009;101(10):736-50.
9. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol. 22. England2011. p. 1736-47.
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol. 2013;24(9):2206-23.

11. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
12. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51.
13. Bodey B, Siegel SE, Kaiser HE. Human cancer detection and immunotherapy with conjugated and non-conjugated monoclonal antibodies. *Anticancer Res.* 1996;16(2):661-74.
14. O'Mahony D, Bishop MR. Monoclonal antibody therapy. *Front Biosci.* 2006;11:1620-35.
15. 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.
16. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18(6):977-84.
17. Guimarães JRQ. Anticorpo Monoclonal na Oncologia. In: editora B, editor. *Manual de Oncologia. II.* 3 ed. São Paulo: BBS; 2008 p. 2007-8.
18. Jiang H, Bai X, Zhang C, Zhang X. Evaluation of HER2 gene amplification in breast cancer using nuclei microarray in situ hybridization. *Int J Mol Sci.* 2012;13(5):5519-27.
19. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS, Bhan AK, Ancukiewicz M, Hochberg FH, et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol.* 23. United States 2005. p. 2114-6; author reply 6-7.
20. Duchnowska R, Szczylik C. Central nervous system metastases in breast cancer patients administered trastuzumab. *Cancer Treat Rev.* 31. England 2005. p. 312-8.
21. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144(1):3-15.
22. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-21.
23. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):312-20.

24. Fiuza M. Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv Ther.* 2009;26 Suppl 1:S9-17.
25. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):322-9.
26. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer.* 2002;95(7):1592-600.
27. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2010;21(6):578-90.
28. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1231-8.
29. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf.* 2008;31(6):459-67.
30. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Jr., Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-9.
31. Appel JM, Sogaard P, Mortensen CE, Skagen K, Nielsen DL. Tissue-Doppler assessment of cardiac left ventricular function during short-term adjuvant epirubicin therapy for breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(2):200-6.
32. Kalil Filho R, Hajjar LA, BAcacal F, Hoff PM, Diz M del P, Galas FRBG, et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. São Paulo 2011.
33. Murthy P, Kidwell KM, Schott AF, Merajver SD, Griggs JJ, Smerage JD, et al. Clinical predictors of long-term survival in HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(3):589-95.

6. ANEXOS

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: REAÇÕES ADVERSAS CARDÍACAS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO COM TRASTUZUMABE EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA.

Pesquisador: ANA ELISA RIBEIRO DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 45994915.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.413.577

Apresentação do Projeto:

Resumo: Introdução: Reação adversa a medicamento é "uma resposta a um medicamento que é nocivo e não intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos". O trastuzumabe que é um medicamento utilizado para o tratamento do câncer de mama que superexpressam o receptor de crescimento epidérmico (HER2), está relacionado à ocorrência de insuficiência cardíaca dos pacientes. A toxicidade atribuída ao trastuzumabe ainda não é bem esclarecida, mas sabe-se que em parte se deve ao bloqueio do receptor HER2. Estes são fisiologicamente expressos nos miócitos, exercendo funções essenciais de cardiomioproteção. Objetivos: Identificar e avaliar os eventos cardiotóxicos mediados por trastuzumabe em mulheres em tratamento neoadjuvante e adjuvante do câncer de mama. Sujeitos e métodos: Estudo de coorte. O tamanho amostral estimado foi 86 pacientes, utilizando a fórmula de Fleiss. Serão incluídas pacientes com câncer de mama HER2 positivo em tratamento no ambulatório de oncologia do CAISM com o medicamento trastuzumabe. O desfecho primário será a variação da FEVE ao longo do tratamento com trastuzumabe, e as variáveis independentes serão antecedentes familiares e características clínicas das pacientes e dose cumulativa prévia de antracíclicos. Outros eventos clínicos relacionados com o sistema cardiovascular serão considerados desfechos secundários. A coleta de dados será realizada através de ficha de acompanhamento de prescrição

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.063-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.413.577

e análise de prontuário. Análises dos dados: Os dados coletados serão organizados em banco de dados. A organização do banco de dados, será realizada em planilhas de excel e fichas de coleta. Para verificação dos dados será utilizado o programa estatístico The Statistical Analysis System for Windows. Reação adversa a medicamento (RAM) é "uma resposta a um medicamento que é nocivo e não intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos". Na definição de RAM é importante frisar que se refere à resposta de cada paciente, cujos fatores individuais podem ter papel importante. (1) Durante as últimas décadas, vários estudos demonstraram que a morbidade e a mortalidade causadas pelo uso de medicamentos tornaram-se problemas de saúde pública e começaram a ser reconhecidos como tal pelos profissionais de saúde e pelo público. Estima-se que tais reações estejam entre a quarta e a sexta maiores causas de mortalidade nos EUA. (2) O câncer de mama no Brasil é a primeira causa oncológica de mortes no sexo feminino. Caracteriza-se como um dos maiores problemas de saúde pública em países desenvolvidos, o que também vem ocorrendo em países em desenvolvimento. As estatísticas tem demonstrado aumento de incidência da doença (cerca de 1% ao ano em muitos países), mas mortalidade estável por muitas décadas, o que pode demonstrar melhoria na detecção e no tratamento. (3) Segundo o INCA, no Brasil, o câncer de mama é o mais incidente em todas as regiões, com exceção da Região Norte. Para o ano de 2014, foram estimados 57.120 novos casos o que representa uma taxa de 56,1 casos por 100.000 mulheres. (4) Cerca de, 15% a 30% dos tumores de mama superexpressam o Receptor de Crescimento Epidérmico conhecido como HER 2. A superexpressão de HER 2, implica em menor sobrevida geral e livre de doença e se constitui em fator preditivo de resposta a antracíclicos e ao medicamento trastuzumabe, que faz parte do grupo de anticorpos monoclonais. (5) O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, direcionado diretamente contra a porção extracelular do receptor HER2. Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, porém sabe-se que há envolvimento de respostas imunomediadas (ADCC), inibição da clivagem do HER2, inibição de fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) e da angiogênese. Além disso, as células tratadas com trastuzumabe tendem a permanecer na fase G1 do ciclo celular. (6) A presença do receptor HER2 no câncer de mama é imprescindível na indicação do tratamento com trastuzumabe. Os métodos mais empregados são a imuno-histoquímica (IHC) e a hibridização fluorescente in situ (FISH). A imuno-histoquímica identifica a expressão de HER2 na membrana citoplasmática e seus resultados são expressos por um escore semiquantitativo comparado com a expressão de linhagens celulares com densidade de receptores já estabelecida. O resultado é categorizado em ausência de expressão, uma (1+), duas (2+) e três cruzes (3+). (7) O FISH detecta a amplificação gênica de HER2 e, portanto, apresenta maior sensibilidade e especificidade do que a IHC. Os carcinomas de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.413.577

mama classificados pela IHC como "sem expressão" e "uma cruz (1+)" não tem indicação para o uso de trastuzumabe e sim para aqueles classificados com "três cruzeiros (3+)". Os carcinomas de mama classificados como "duas cruzeiros (2+)" devem ser submetidos à FISH para decidir sobre a indicação da terapêutica com trastuzumabe. Assim, embora a taxa de concordância entre IHC e FISH não seja plena, indica-se IHC como teste inicial, seguida por FISH nos tumores com IHC (2+). (7) Diversas combinações terapêuticas têm se mostrado eficazes e seguras, como a associação com taxanos, vinorelbina, platina, entre outras. O principal efeito adverso com o uso do trastuzumabe é a cardiotoxicidade, sendo a insuficiência cardíaca revertida com a suspensão da droga na maioria dos casos. Deve-se evitar o uso concomitante com antracíclicos fora do contexto de ensaios clínicos e, após o uso de antracíclicos, deve-se administrá-lo com cautela. (8), (9). Eventos adversos no aparelho cardiovascular em pacientes com câncer têm sido mais frequentemente descritos. A falência cardíaca ocorre em 1% a 4% das pacientes tratadas com trastuzumabe e em aproximadamente 10% dos casos este evento é reversível. Considera-se como cardiotoxicidade induzida pelas antraciclínicas (doxorubicina, epirrubicina e idarubicina) quando ocorre queda na Fração de Ejeção do Ventriculo Esquerdo (FEVE), que tem sido observada entre 5% a 25% dos casos. A cardiotoxicidade inicia-se nas primeiras doses e está relacionada à dose cumulativa total do tratamento, especialmente com doses acima de 400 mg/m² por superfície corpórea. A fisiopatologia deste evento é o dano permanente do miocárdico, caracterizado por apoptose dos miócitos, resultando em fibrose e perda da função cardíaca. (10) Os taxanos assim como as antraciclínicas são muito utilizados como primeira linha de tratamento contra o câncer de mama. Em um estudo piloto, pacientes tratados com antraciclínicas e trastuzumabe apresentaram disfunção cardíaca a uma taxa de 27%, em comparação com uma taxa de 8% em pacientes tratados somente com antraciclínicas. Um aumento da incidência de disfunção cardíaca também foi observado em pacientes tratados com paclitaxel e trastuzumabe, versus aqueles tratados apenas com paclitaxel (13% em comparação com 1%, respectivamente). A disfunção cardíaca também foi observada em ensaios em que os doentes foram tratados com trastuzumabe como um agente único ou em combinação com uma variedade de regimes de quimioterapia. (11) O trastuzumabe está relacionado à ocorrência de insuficiência cardíaca em até 26% dos pacientes. (12) Estudos clínicos mostraram que a utilização prévia de antraciclínicas em pacientes tratadas com trastuzumabe poderia favorecer o desenvolvimento de cardiopatia. Também parece que fatores de risco para doença miocárdica poderiam potencializar os eventos cardiotoxicos mediados por trastuzumabe. (7) Sabe-se que o efeito cardiodepressor normalmente é transitório e reversível, resultando em melhor prognóstico. A toxicidade atribuída ao trastuzumabe ainda não é bem

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.413.577

esclarecida, mas admite-se que em parte deva-se ao bloqueio do receptor HER2 que são fisiologicamente expressos nos miócitos e que exercem funções essenciais de cardiomioproteção. (13) A avaliação cardiológica através do ecocardiograma tem sido a opção mais utilizada pelo baixo custo, fácil acesso e caráter não invasivo, como também permite avaliar as funções sistólica e diastólica, as valvas cardíacas e o pericárdio. (12) Fatores relacionados ao próprio paciente, como janela acústica inadequada, e também ao examinador (variações intra e inter observador) são considerados limitações da técnica. Outra alternativa é a ventriculografia radioisotópica indicada em algumas situações. (14) A Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda monitoramento da FEVE trimestral, todavia, por sobrecarga dos serviços pode ocorrer falha na aplicação desta norma. Assim, pode haver pacientes em tratamento com trastuzumabe e que venham a apresentar cardiotoxicidade importante mediada pelo medicamento. Por outro lado, poderia haver pacientes que não necessitem de monitoramento trimestral. Portanto, a avaliação do monitoramento dos eventos cardiotoxícos com exames clínicos, laboratoriais e/ou de imagem pode trazer informações que contribuiriam para prevenir o surgimento de lesões reversíveis ou não de pacientes em tratamento com o trastuzumabe. Diante do problema exposto, julga-se necessário acompanhar o tratamento com trastuzumabe das pacientes do CAISM para verificar a frequência de reações adversas cardiológicas e sua gravidade, para termos conhecimento do número de eventos adversos cardiotoxícos apresentados pelas pacientes tratadas no CAISM.

Hipótese: 1. Ocorre redução da FEVE, porém na maioria das pacientes esta variação é menor do que 15%. 2. A redução maior do que 10% da FEVE está associada com presença de hipertensão arterial e antecedente de doença isquêmica do miocárdio. 3. Dose cumulativa de antracíclicos acima de 400mg/m² está associada com maior redução da FEVE. 4. A ocorrência de eventos clínicos diretamente relacionados com o sistema cardiovascular está associada com a idade da paciente.

Metodologia Proposta: Estudo de coorte longitudinal prospectivo. Critério de Inclusão: Serão critérios de inclusão: • pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de mama, estádios I, II ou III; • idade inferior a 70 anos; • FEVE maior ou igual a 58% (método de Teicholz) ou a 55% (método de Simpson), avaliada pelo exame de ecocardiografia antes do início do tratamento; • indicação de tratamento quimioterápico com trastuzumabe. Critério de Exclusão: • doença que inviabilize ou restrinja o emprego do tratamento recomendado; • pacientes que não assinarem o termo de consentimento.

Metodologia de Análise de Dados: Os dados coletados serão organizados em banco de dados em Excel® após revisão das fichas. Para garantir maior consistência dos dados será realizada dupla

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.063-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.413.577

digitação, seguida da análise descritiva dos dados. A comparação de médias entre duas variáveis será feita pelo Teste de t de Student, se distribuição normal dos dados, ou então Teste de Kruskal-Wallis. As medidas de FEVE obtidas em vários tempos (trimestral) será objeto de análise de tendência pelo Teste de Qui-quadrado de Tendência ou pela Análise de Variância de medidas repetidas de FRIEDMAN. Poderá ser utilizado o teste de qui-quadrado para testar a associação de duas variáveis categóricas. Desfecho Primário: O desfecho primário será a variação da FEVE ao longo do tratamento com trastuzumabe e as variáveis independentes serão antecedentes e características clínicas das pacientes e dose cumulativa prévia de antracíclicos. Desfecho Secundário: Outros eventos clínicos relacionados com o sistema cardiovascular serão considerados desfechos secundários.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Identificar e avaliar os eventos cardiotoxícos mediados por trastuzumabe em mulheres em tratamento neoadjuvante e adjuvante do câncer de mama. Objetivo Secundário: 3.2.1. Analisar a variação da FEVE ao longo do tratamento com trastuzumabe. 3.2.2. Verificar se há associação da variação da FEVE ao longo do tratamento com os antecedentes familiares e características clínicas das pacientes. 3.2.3. Verificar se há associação da variação da FEVE ao longo do tratamento com trastuzumabe com a dose cumulativa prévia de antracíclicos. 3.2.4. Verificar a ocorrência de outros eventos clínicos diretamente relacionados com o sistema cardiovascular durante o uso de trastuzumabe e testar a associação com as características clínicas das pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A pesquisa não acarretará em nenhum tipo de prejuízo ou dano de ordem moral, física ou mental, visto que os procedimentos adotados neste estudo serão de ordem de acompanhamento do tratamento. As análises que serão realizadas neste estudo não implicarão em mudança na programação terapêutica dessas mulheres, porém poderão ser solicitados exames de sangue no início da coleta de dados, caso haja dúvidas com relação à presença de morbidade do tipo diabetes mellitus. Todos os procedimentos realizados durante este estudo já fazem parte da rotina do tratamento.

Benefícios: A pesquisa terá como benefício promover a melhoria no acompanhamento do tratamento, a segurança e a efetividade da terapia medicamentosa no cuidado ao paciente, podendo identificar ou reduzir possíveis riscos associados ao uso do medicamento trastuzumabe. O pesquisador também estará disponível para o fornecimento de informações e esclarecimento de dúvidas, contribuindo para a constante atualização das informações referentes ao tratamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.613.577

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é uma emenda ao Projeto de mesmo nome (CAAE: 45994915.3.0000.5404), aprovado pelo CEP – UNICAMP em 23/06/2015, através do PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1129637.pdf. A solicitação de emenda é feita com a justificativa de que “para aumentar o poder das análises, será muito importante incluir as mulheres com carcinoma de mama e que se submeteram ao tratamento com Trastuzumabe”. E que, “não haverá alteração dos objetivos do projeto, nem a inclusão de novas variáveis.” Esta análise será feita através de análise retrospectiva de 380 prontuários. É solicitada a dispensa do TCLE para este grupo retrospectivo com a seguinte justificativa: 1-Não haverá contato direto com estas mulheres uma vez que os dados serão coletados diretamente dos prontuários. 2-Esta coleta de dados não alterará o seguimento ou eventual tratamento ainda vigente para estas pacientes. 3-Pelas dificuldades de encontrá-las ou localizá-las, inclusive porque há pacientes que evoluíram para óbito.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos apresentados nesta versão de emenda: 1) Informações básicas do projeto anexadas à Plataforma Brasil: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_660728_E1.pdf; 2) Folha de rosto assinada pelo Prof.Dr. Luis Otávio Zanatta Sarian, Superintendente do Hospital da Mulher – CAISM/UNICAMP; 3) Parecer de aprovação da Comissão de Pesquisa do CAISM/UNICAMP, assinado pelo Prof.Dr. Luiz Carlos Zeferino, Presidente da Comissão e pesquisador responsável pelo projeto, assinado em junho de 2015, em PARECER CIRCUNSTANCIADO.pdf; 4) Solicitação de emenda, assinada pelos pesquisadores em: E M E N D A _ I N C L U S A O . p d f ; 5) P r o j e t o c o m p l e t o em: REACOES_ADVERSAS_CARDIACAS_ASSOCIADAS_AO_TRATAMENTO_COM_TRASTUZUMABE_E M_PACIENTES_COM_CANCER_DE_MAMA_OK.pdf; 6) TCLE TRASTUZUMABE.pdf.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.413.577

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_660728_E1.pdf	05/02/2016 12:32:06		Aceito
Outros	EMENDA_INCLUSAO.pdf	05/02/2016 12:29:30	ANA ELISA RIBEIRO DA SILVA	Aceito
Parecer Anterior	PARECER CIRCUNSTANCIADO.pdf	10/06/2015 15:24:09		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA DA UNICAMP -
CAMPUS CAMPINAS**



Continuação do Parecer: 1.413.577

Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_FINAL.pdf	10/06/2015 15:23:37		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE TRASTUZUMABE.pdf	09/06/2015 15:20:24		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	REACOES_ADVERSAS_CARDIACAS_ASSOCIADAS_AO_TRATAMENTO_COM_TRASTUZUMABE_EM_PACIENTES_COM_CANCER_DE_MAMA_OK.pdf	09/06/2015 15:16:56		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 18 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.063-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cop@fcm.unicamp.br