

Relato de caso

Open Access

Sobrevida prolongada associada à terapia anti-HER2: relato de caso

Patrícia Ribeiro PORTELLA¹ , Ludmila Andrade FERREIRA¹ , Maely Peçanha FÁVERO-RETTO¹ 

¹Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, Brasil

Autor correspondente: Portella RP, patriciaportella@id.uff.br

Submetido em: 20-04-2023 Reapresentado em: 22-11-2023 Aceito em: 01-12-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Introdução: A terapia direcionada para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2), introduzida pelo trastuzumabe, representou grande avanço no tratamento do câncer de mama, impactando na sobrevida de pacientes que com alta expressão dessa proteína. A sobrevida a longo prazo (maior que cinco anos) ainda é rara (em torno de 25%), segundo a literatura. Há evidências de que a manutenção da terapia-alvo após progressão de doença resulta em benefício clínico, todavia, não há consenso sobre a duração do tratamento. **Relato Do Caso:** Trata-se de relato de observação única de paciente com sobrevida prolongada em tratamento de câncer de mama HER-2+ com trastuzumabe associado a outros medicamentos. Dados clínicos, patológicos, histórico de tratamento e de sobrevida foram coletados do prontuário, de forma retrospectiva. Paciente, sexo feminino, 37 anos, pré menopausa, sem comorbidades associadas, praticante de exercícios físicos, sem histórico de tabagismo ou etilismo, diagnosticada em março de 2015. Realizou tratamento quimioterápico venoso (Docetaxel) com finalidade paliativa, obtendo resposta máxima. O trastuzumabe foi mantido, associado ao anastrozol, apresentando atualmente doença estável e sobrevida prolongada (superior a oito anos). Estudos recentes demonstram que resultados clínicos encontrados são melhores para pacientes triplo positivo (RH e HER-2 positivos), sugerindo que essa terapia pode modificar o curso natural da doença. **Conclusão:** Este relato de paciente jovem com diagnóstico de câncer de mama HER2+, metastático ao diagnóstico e prognóstico desfavorável descreveu o uso de terapia-alvo prolongada com trastuzumabe, em associação a diferentes esquemas quimio e hormônioterápicos no qual se observou sobrevida em longo prazo, acima da descrita em literatura, e aumento da qualidade de vida. Sugere-se a realização de estudos de coorte com um grupo maior de pacientes para análise de dados de vida real que apoiem a tomada de decisão da equipe sobre o uso de terapia-alvo após progressão de doença.

Palavras-chave: Câncer de mama; Trastuzumab; Sobrevida; Relatos de casos.

Prolonged survival associated with anti-HER2 therapy: case report

Abstract

Introduction: The advent of targeted therapy for human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), introduced by trastuzumab, represented a significant advancement in the treatment of breast cancer, impacting the survival of patients who overexpress this protein. Long-term survival (> 5 years) remains rare according to the literature, with an average of 25%. **Case Report:** This is a single-case observational report of a patient with extended survival in HER-2+ breast cancer treatment with trastuzumab combined with other medications. Clinical, pathological, treatment history, and survival data were retrospectively collected from the medical records. Patient, female, 37 years old, premenopausal, without associated comorbidities, physically active, no history of smoking or alcohol consumption, diagnosed in March 2015. She underwent intravenous chemotherapy for palliative purposes, achieving a maximal response. Trastuzumab was continued, combined with anastrozole, and she currently presents stable disease and extended survival (> 5 years). Targeted therapies significantly improve survival outcomes for HER2+ breast cancer patients. Recent studies demonstrate that clinical outcomes are better for triple-positive patients (ER, PR, and HER-2 positive), highlighting how this therapy has altered the natural course of the disease. There is evidence that the continuation of targeted therapy after disease progression results in clinical benefit, however, there is no consensus on the duration of treatment. **Conclusion:** This case, of a young patient diagnosed with HER2+ metastatic breast cancer, with long-term survival exceeding that described in the literature, demonstrates that the extended use of targeted therapy with trastuzumab, in combination with various chemotherapy and hormone-therapies regimens, can lead to the prolongation and improvement of the quality of life for patients whose prognosis at diagnosis was discouraging. This fact may assist in future decision-making regarding the use of targeted therapy after disease progression, filling this gap in knowledge.

Keywords: Breast neoplasms; Trastuzumab; Survival; Case reports.



Introdução

O câncer de mama é considerado o mais frequente entre as mulheres, impactando os sistemas de saúde. Para o triênio 2023-2025 são estimados cerca de 74.000 casos novos por ano na população brasileira⁽¹⁻²⁾.

O carcinoma de células epiteliais é histologicamente mais comum e compreende lesões *in situ* e invasoras, sendo o subtipo ductal infiltrante mais prevalente, compreendendo cerca de 80 a 90% dos casos². O subtipo molecular luminal A, (no qual ocorre ampla expressão de receptores hormonais) apresenta melhor prognóstico e menor risco de recorrência, enquanto o subtipo definido pela maior expressão do HER-2 está associado a alto risco de recidiva, maior agressividade e taxa de mortalidade⁽³⁻⁴⁾.

A terapia direcionada para receptor HER-2, introduzida pelo anticorpo monoclonal trastuzumabe, marcou o avanço no tratamento deste subtipo, trazendo benefício na sobrevida global livre de progressão⁴. Apesar das novas terapias, o trastuzumabe permanece como espinha dorsal do tratamento em diversos cenários⁵.

No câncer metastático, cujos órgãos mais comuns de acometimento à distância são osso, fígado, pulmão e cérebro, o trastuzumabe é indicado como primeira linha de tratamento, refletindo em sobrevida média global de 2 a 3 anos. A sobrevida em longo prazo (acima de cinco anos) ainda é baixa, com taxa de 25%⁶. Estudos demonstram que sobrevida mediana é melhor em pacientes com câncer de mama metastático positivo para receptor hormonal e HER-2, quando comparada aos casos em que as pacientes são positivas apenas para receptor hormonal⁷.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de paciente de 37 anos, diagnosticada com câncer de mama metastático visceral, com acometimento pulmonar, superexpressão de HER-2, em tratamento com o anticorpo monoclonal trastuzumabe que apresentou sobrevida global maior que 5 anos.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição de ensino sob o n° 47531521.9.0000.5243 e da instituição coparticipante pelo n° CAAE: 47531521.0.3001.5274. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido.

Relato do caso

Paciente, sexo feminino, 37 anos, autodenominada parda, casada, do lar, pré menopausa, sem comorbidades associadas, praticante de exercícios físicos regulares, sem histórico de tabagismo ou etilismo, com menarca aos 12 anos, gestação única aos 25 anos, 4 meses de amamentação, uso de contraceptivo oral por cerca de 10 anos, diagnosticada com câncer de mama em março de 2015, um ano após perceber caroço na mama direita. Histórico familiar de avó materna com câncer de colo do útero, tia e prima maternas com câncer de mama, ambas aos 38 anos e falecidas.

Encaminhada através do sistema de regulação de vagas do Sistema Único de Saúde (SUS) ao instituto de administração pública federal referência no tratamento de câncer, localizado no Rio de Janeiro, Brasil. Paciente apresentou laudo, que evidenciava nódulo em mama direita cerca de 5,5 cm, sólido, não aderente aos planos, sem espessamento e sem derrame papilar, apresentando linfonodo suspeito, classificada inicialmente como estágio IIIb (T4bN1M0) pelo sistema de classificação TNM².

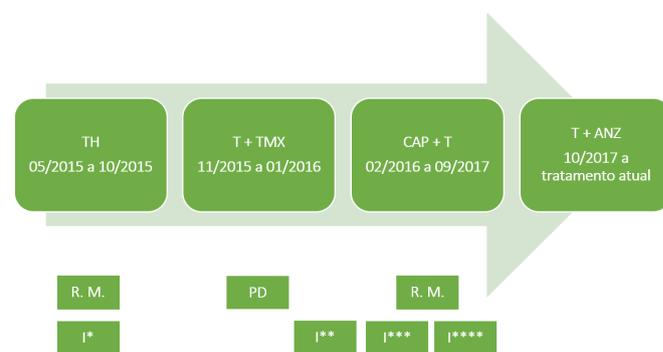
Realizou core biópsia e exames complementares cujo laudo anatomopatológico identificou carcinoma ductal invasivo, grau histológico II, receptores hormonais positivos (estrogênio 100% e progesterona 2%), receptores HER2 (+++) superexpressos e marcador tumoral para proliferação Ki-67 em 30%. Exame tomográfico complementar, em maio de 2015, evidenciou nódulos pulmonares com várias opacidades, compatíveis com implantes secundários, resultando na modificação do estadiamento inicial para estágio IV devido as metástases à distância.-

Foi realizado tratamento quimioterápico inicial com finalidade paliativa, 6 ciclos de docetaxel (TXT) associado a trastuzumabe a cada 21 dias. Em virtude de desabastecimento do anticorpo, foram realizados dois ciclos de TXT isolado. Após 8 ciclos, entre maio e outubro de 2015, o medicamento TXT foi suspenso por apresentar resposta máxima, comprovação de ausência de doença pulmonar e boa resposta clínica local. Foi mantido tratamento com trastuzumabe a cada 21 dias, associando terapia endócrina com tamoxifeno em novembro de 2015. Novo desabastecimento em novembro de 2015 levou a suspensão do uso do anticorpo.

Em janeiro de 2016, a paciente apresentou progressão local de doença iniciando, em fevereiro, o esquema terapêutico com capecitabina e trastuzumabe. Aproximadamente um ano após o diagnóstico, voltou a menstruar, sendo submetida a ooforectomia cirúrgica, em junho de 2016.

Entre junho de 2016 a junho de 2017, houve novos desabastecimentos de trastuzumabe, interrompendo o tratamento nos meses de junho, julho de 2016 e de outubro de 2016 a julho de 2017, quando foi reintroduzido em associação com capecitabina até resposta máxima, em setembro do mesmo ano. Após suspensão da capecitabina, deu-se início à terapia endócrina com anastrozol em outubro de 2017 (figura 1), sendo mantida a terapia-alvo com trastuzumabe em monoterapia.

Figura 1. Linha do tempo de tratamentos realizados no período de 05/2015 a 03/2023.



Nota: TH – Docetaxel associado a Trastuzumabe; T + TMX – Trastuzumabe associado a Tamoxifeno; CAP + T – Capecitabina associada a Trastuzumabe; T + ANZ – Trastuzumabe associado a anastrozol; R.M – Resposta máxima; PD – Progressão de doença. I* - Interrupção do tratamento (set a out/15); I** - Interrupção do tratamento (dez/15 a fev/16); I*** - Interrupção do tratamento (jun a jul/16); I**** - Interrupção do tratamento (out/16 a jun/17). Fonte: elaboração própria.

Durante o período de acompanhamento, ocorreram inúmeros desabastecimentos do trastuzumabe, adquirido com recursos próprios da instituição à época, visto que não estava incorporado ao Sistema Único de Saúde do país para tratamento de câncer de mama metastático, o que ocorreu em junho de 2017.

A monoterapia com trastuzumabe foi mantida, sendo realizadas 98 administrações até março de 23. Nesta data, a paciente encontrava-se com doença estável, com ausência de doença pulmonar evidenciada nos exames de imagem realizados regularmente e boa resposta clínica na mama.

Discussão

O presente relato apresentou tempo de sobrevida prolongado em paciente jovem, com câncer de mama metastático, positivo para receptor hormonal e superexpressão de HER-2, tratada com protocolos que envolvem terapia endócrina, quimioterapia e terapia-alvo.

É bem descrito na literatura que terapias direcionadas ao receptor HER-2 melhoram significativamente desfechos de sobrevida para pacientes com este subtipo de câncer. Estudos mais recentes revelam que os resultados clínicos encontrados são ainda melhores para pacientes caracterizados como triplo positivos (RH e HER-2 positivos) se comparados àqueles positivos apenas para receptor hormonal, evidenciando que a terapia modificou o curso natural da doença⁷.

O padrão de tratamento estabelecido para doença metastática com amplificação de HER-2 é a administração de trastuzumabe a cada 21 dias até a progressão da doença. No entanto, alguns estudos, como o realizado por Arciénega e colaboradores, sugeriram que manter tratamento com terapia anti-HER2 mesmo após progressão, resulta em benefício clínico ao paciente⁸.

Pesquisa realizada no *Royal Marsden Hospital* apontou que a continuação com o anticorpo monoclonal além da progressão é um fator positivo no tratamento⁹. No entanto, em casos onde o indivíduo alcança remissão completa da metástase, ainda não há evidências que indiquem a duração ideal da administração da terapia em questão¹⁰.

Estima-se sobrevida global (SG) para pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2 em 25 meses e a sobrevida livre de progressão (SLP) de aproximadamente 7,4 meses^(3,6). Contudo, em nosso relato observou-se SG de 98 meses (aproximadamente 8 anos) e SLP de aproximadamente 73 meses, apesar dos quatro períodos de interrupção, totalizando 16 meses do tratamento com trastuzumabe durante a observação.

Como não há consenso em relação ao tempo de tratamento para pacientes que apresentam doença estável, esta observação levanta a discussão, já sugerida por alguns autores, sobre a possibilidade de pacientes que apresentam doença metastática alcançarem melhores desfechos de longo prazo como consequência do tratamento com trastuzumabe⁽¹¹⁻¹²⁾.

O caso relatado corrobora com dados da literatura, em que pacientes podem alcançar longos períodos de estabilidade da doença, mesmo com intervalos sem tratamento com trastuzumabe, independente do motivo da interrupção¹³. No entanto, a decisão de interromper o tratamento com trastuzumabe por tempo prolongado, em pacientes com estabilidade de doença, permanece como enorme desafio⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Nesse estudo não foi possível avaliar características moleculares, biomarcadores específicos ou achados clínicos patológicos que pudessem justificar a sobrevida global acima da média descrita e sobrevida livre de doença como desfecho secundário. Contudo, a caracterização e determinação de alguns desses parâmetros

poderia beneficiar e direcionar o tratamento de pacientes que apresentem características e perfil de doença semelhante^(12,15).

Como limitação do estudo, observamos o fato de ser relato caso único específico, com dados retrospectivos, decorrendo um longo período de tempo.

Contudo, reitera-se a relevância de ser descrever a experiência observada no tratamento em paciente jovem, diagnosticada em cenário metastático, apresentando sobrevida global acima da média esperada, com doença estável com ausência de novas metástases. Diante do exposto, evidencia-se necessidade de maior investigação de possíveis características moleculares e individuais de pacientes com desfechos incomuns, de maneira a orientar possíveis terapias direcionadas e escolhas terapêuticas individualizadas com melhor perspectiva de desfecho.

Conclusão

O anticorpo trastuzumabe representa um marco no prognóstico de pacientes com câncer de mama que superexpressam HER2. Não há consenso, no cenário paliativo, sobre interrupção do tratamento em pacientes com aparentem controle de doença. Há inegável necessidade de identificar possíveis características em pacientes que apresentam sobrevida global acima da média superestimada, tamanha importância no impacto do perfil de morbidade relacionado ao câncer de mama.

Este relato, de paciente jovem com diagnóstico de câncer de mama HER2+, metastático ao diagnóstico, com sobrevida em longo prazo acima da descrita em literatura, sugere que o uso de terapia-alvo prolongada com trastuzumabe, em associação a diferentes esquemas quimio e hormônioterápicos, pode resultar em prolongamento e aumento da qualidade de vida de pacientes cujo prognóstico ao diagnóstico era desanimador. Tal fato pode ajudar na tomada de decisões futuras sobre o uso de terapia-alvo após progressão de doença preenchendo essa lacuna do conhecimento.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Contribuições

P R P A contribuiu substancialmente no projeto e concepção e planejamento do estudo, na obtenção, análise e interpretação dos dados, assim como na redação e revisão crítica. L A A F e M P F R contribuíram substancialmente no projeto e concepção, redação e revisão crítica. Todas as autoras aprovaram a versão final a ser publicada.

Agradecimentos

À Isabela de Pinho Pestana pela formatação final deste manuscrito.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse em relação a este artigo.



Referências

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods- Ferlay- 2019- International Journal of Cancer- Wiley Online Library. 2022. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
2. INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. 2022. Disponível em: INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 — Português (Brasil) (www.gov.br) acesso em: 29/12/2022 às 17:13h.
3. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. Nature reviews. Disease primers. 2019; 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
4. Fabi A, Malaguti P, Vari S et al. First-line therapy in HER2 positive metastatic breast cancer: is the mosaic fully completed or are we missing additional pieces? Journal of experimental & clinical cancer research : CR, 2018;35. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0380-5>
5. Kelmer T F, Silva M JS, & Retto M P F. Estudos clínicos randomizados para registro de biossimilares trastuzumabe: uma revisão de escopo, Brasil, 2020. Vigilância sanitária em debate: sociedade, ciência e tecnologia. 2020; 9(4), 86-93. <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01921>
6. Kast K, Schoffer O, Link T et al. Trastuzumab and survival of patients with metastatic breast cancer. Archives of gynecology and obstetrics. 2017; 296(2). <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4421-x>
7. Lobbezoo D, Kampen R V, Voogd A et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast cancer research and treatment. 2013; 141(3). <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2711-y>
8. Arciénega II, Imech P, Fink D et al. Prolonged complete remission of metastatic HER2-positive breast cancer after continuous trastuzumab treatment: a case report and review of the literature. Targeted oncology. 2015;10(2). <https://doi.org/10.1007/s11523-014-0350-9>
9. Yeo B, Kotsori K, Mohammed K, Walsh G, & Smith I. Long-term outcome of HER2 positive metastatic breast cancer patients treated with first-line trastuzumab. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2015; 24(6). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.09.008>
10. Cantini L, Pistelli M, Savini A, et al. Long-responders to anti-HER2 therapies: A case report and review of the literature. MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY. 2018;8. 147-152., <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1495>
11. Moilanen T, Mustanoja S, Karihtala P, & Koivunen J. Retrospective analysis of HER2 therapy interruption in patients responding to the treatment in metastatic HER2+ breast cancer. ESMO open. 2017; 2(3). <https://doi.org/10.1136/esmooopen-2017-000202>
12. Viel E, Arbion F, Barbe C, & Bougnoux P. Prolonged complete response after treatment withdrawal in HER2-overexpressed, hormone receptor-negative breast cancer with liver metastases: the prospect of disappearance of an incurable disease. BMC cancer. 2014; 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-690>
13. Waddell T, Kotsori A, Constantinidou A et al. Trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced breast cancer: the Royal Marsden experience. British journal of cancer. 2011;104(11). <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.138>
14. Minckwitz GV, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2011; 47(15). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.021>
15. Krasniqi E, Barchiesi G, Mazzotta M et al. Case report: 5-year progression free survival and complete liver response in a patient with metastatic breast cancer treated with everolimus plus exemestane. Medicine. 2020; 99(31). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021211>

