

Utilização de Duplo Bloqueio em Terapêutica Neoadjuvante do Carcinoma da Mama

Ana Soares¹; Hélder Mansinho²; Armando Alcobia¹

¹ Serviços Farmacêuticos; ² Serviço de Oncologia Médica

HOSPITAL GARCIA DE ORTA

asoares@hgo.min-saude.pt

INTRODUÇÃO

O tratamento com duplo bloqueio HER2, com a associação de Trastuzumab e Pertuzumab a quimioterapia, é atualmente a opção terapêutica, em contexto neoadjuvante, em doentes em estadió precoce com sobre-expressão HER2.

OBJETIVOS

Este trabalho pretendeu avaliar a utilização do duplo bloqueio HER2 na prática clínica real, no Hospital Garcia de Orta. O objetivo primário foi a determinação da taxa de resposta patológica completa (RpC). Os objetivos secundários incluíram a avaliação de fatores que influenciam a RpC, o tempo de sobrevivência livre de progressão e a toxicidade reportada.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, não interventivo, que incluiu as doentes com diagnóstico de carcinoma da mama confirmado histologicamente e com sobre-expressão do HER2, tratadas com duplo bloqueio HER2 em contexto neoadjuvante, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De janeiro de 2017 a dezembro de 2021, foram tratadas 41 mulheres, com uma idade média de 56,7 ± 9,4 anos [40-76], 75,6% das doentes eram pós-menopáusicas e com um Índice de Massa Corporal (IMC) médio de 28,0 ± 5,2 Kg/m² [20,1-41,8], sendo que 68,3% eram obesas ou apresentavam excesso de peso (IMC ≥ 25 Kg/m²).

A grande maioria das doentes apresentava um tumor maior do que 20mm (95,1%) e cerca de metade (51,2%) tinham doença detetável a nível ganglionar, sendo 53,7% de todos estes tumores de G3, ou seja, de pior prognóstico. Todas as doentes sobre-expressavam o HER2, sendo de 65,9% apresentavam recetores hormonais (RH) positivos.

(Tabelas 1: Características dos doentes incluídos e 2: Descrição do tratamento efetuado)

Tabela 1:

Características iniciais	N (%)
Mulheres	41 (100)
Menopausa	
Pré-menopausa	8 (19,5)
Peri-menopausa	2 (4,9)
Pós-menopausa	31 (75,6)
Índice de Massa Corporal (IMC) (Kg/m²)	
Normal (18,5 ≤ IMC < 25)	13 (31,7)
Excesso peso (25 ≤ IMC < 30)	15 (36,6)
Obesidade (IMC ≥ 30)	13 (31,7)
cT	
T1	2 (4,9)
≥ T2	39 (95,1)
Grau (Classificação Elston & Ellis)	
G2	19 (46,3)
G3	22 (53,7)
Recetores Hormonais	
Positivo	27 (65,9)
Negativo	14 (34,1)
HER2 IHC	
2+	13 (31,7)
3+	28 (68,3)

Tabela 2:

Descrição do tratamento efetuado	N (%)
Protocolo de QT associado	
AC+Docetaxel	40 (97,6)
FEC+Docetaxel	1 (2,4)
Receção Completa em cirurgia (R0)	
Sim	39 (95,1)
Não	2 (4,9)
Tratamento anti-HER2 adjuvante	
Trastuzumab	32 (78,0)
Trastuzumab emtansina	6 (14,6)
Não	3 (7,3)
Hormonoterapia Adjuvante (RH+)	
Letrozol	41 (58,5)
Tamoxifeno	2 (4,9)
Examestano	1(2,4)
Não	15 (36,6)
Recorrência/Progressão	
Não	37 (90,2)
Sim	4 (9,8)
Morte	
Não	39 (95,1)
Sim	2 (4,9)

Nas doentes analisadas, com um tempo médio de acompanhamento de 24 meses, obteve-se uma taxa de RpC de 48,8% (N=20). A taxa RpC foi de 78,6% nas doentes RH negativos e 33,3% nas que apresentavam RH positivos. Foi de 64,3% nas doentes com sobre-expressão HER2 3+ por imunohistoquímica e 15,4% nas doentes com HER2 2+.



A RpC é, assim, influenciada pela expressão negativa de RH (Odds Ratio = 7,33; p=0,0095) e pela maior expressão de HER2 (Odds Ratio = 9,90; p=0,0080). Fatores como o tamanho do tumor, a expressão de Ki-67, a menopausa e a obesidade não se revelaram capazes de influenciar a taxa de RpC. (Tabela 3: Análise do Odds Ratio para RpC relativamente a diferentes fatores)

Tabela 3:

VARIÁVEL	ODDS RATIO	IC 95%	VALOR DE P
EXPRESSÃO NEGATIVA DE RH	7,33	1,62-33,08	0,0095*
SOBRE-EXPRESSÃO HER2 3+ POR IHC	9,90	1,82-53,83	0,0080*
TAMANHO DO TUMOR MENOR (cT1 OU cT2)	1,73	0,45-6,63	0,4217
GRAU HISTOLÓGICO G3	0,61	0,18-2,09	0,4280
KI-67 ≥ 40 %	0,35	0,08-1,62	0,1811
PÓS-MENOPAUSA	0,62	0,15-2,66	0,5247
OBESIDADE (IMC ≥ 30 Kg/m ²)	3,60	0,87-14,87	0,0767

*p<0,05

Das doentes que não obtiveram resposta patológica completa (N=21), todas elas apresentavam doença residual ao nível do tumor primário, não existindo nenhuma com apenas gânglios positivos. A maioria, 76,2 % apresentavam tumores inferiores a 20mm (ypT1) e em 52,4% não foi detetada doença ganglionar (ypN0). A redução tumoral conseguida possibilitou uma cirurgia R0 na quase totalidade dos doentes (95,1%). O nº de eventos de progressão de doença/morte no tempo de acompanhamento dos doentes não permitiu o cálculo da mediana do tempo livre de progressão.

Os efeitos adversos reportados são manejáveis e estão de acordo como expectável.

CONCLUSÃO

O duplo bloqueio HER2, como tratamento neoadjuvante, é efetivo e seguro, com resultados na prática clínica real que se podem considerar em concordância com os reportados nos ensaios clínicos, verificou-se a existência de fatores que influenciam positivamente a resposta, tais como a expressão negativa de recetores hormonais e a intensidade da sobre-expressão HER2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Annals of Oncol. 2019 30(8):1194–220; The Lancet Oncol 2012 13(1): 25–32; Annals of Oncol. 2013 24(9):2278–84.