

Dissertação de Mestrado

**CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRASTUZUMABE EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA INICIAL E METASTÁTICO
HER-2 POSITIVO ATENDIDAS PELO SISTEMA PÚBLICO DE
SAÚDE NO SUL DO BRASIL**

Luiza Raquel Grazziotin Lago

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRASTUZUMABE EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA INICIAL E METASTÁTICO
HER-2 POSITIVO ATENDIDAS PELO SISTEMA PÚBLICO DE
SAÚDE NO SUL DO BRASIL**

Autor: Luiza Raquel Grazziotin Lago

Orientador: Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon

*Dissertação submetida como requisito
para obtenção do grau de mestre ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 28 de maio de 2015, pela Comissão Examinadora, constituída por:

- Prof. Dra. Leila Beltrami Moreira
- Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde
- Prof. Dra. Karine Medeiros Amaral

CIP - Catalogação na Publicação

Grazziotin Lago, Luiza Raquel
CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRASTUZUMABE EM
PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA INICIAL E METASTÁTICO
HER-2 POSITIVO ATENDIDAS PELO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE
NO SUL DO BRASIL / Luiza Raquel Grazziotin Lago. --
2015.

63 f.

Orientador: Paulo Dornelles Picon.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Câncer de mama. 2. Trastuzumabe. 3.
Cardiotoxicidade. I. Dornelles Picon, Paulo, orient.
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Paulo Picon, pela acolhida como orientador e auxílio na realização dessa pesquisa. Seus direcionamentos foram indispensáveis para essa conquista.

À minha família, por contribuir sempre para o meu sucesso e crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

Aos meus amigos e ao meu namorado, pela atenção, pela paciência, pelos conselhos e pelo suporte absoluto.

Às farmacêuticas, enfermeiras e médicos dos hospitais Nossa Senhora da Conceição, Hospital Fêmina e Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela convivência e apoio durante essa jornada.

Esse trabalho teve o apoio das agências: Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	1
LISTA DE TABELAS	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1. CÂNCER DE MAMA	6
2.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	6
2.1.2. CÂNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO	8
2.2. TRASTUZUMABE	9
2.3. CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRASTUZUMABE	13
3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	22
4. ARTIGO ORIGINAL.....	30
5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
6. ANEXOS	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AC-T	Doxorrubicina, ciclofosfamida e docetaxel
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosina Trifosfato
BCIRG 006	<i>Breast Cancer International Research Group 006 trial</i>
Células NK	<i>Natural killer cells</i>
CISH	Hibridação cromogênica <i>in situ</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
ECB	<i>Early breast câncer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEC	Fluorouracil, Epirrubicina e Ciclofosfamida
FEVE / LFEV	Fração de ejeção ventricular esquerda / <i>Left ventricular ejection fraction</i>
FinHER	<i>Finland Herceptin Study</i>
FISH	Hibridação fluorescente <i>in situ</i>
HER-2	<i>Human epidermal growth factor receptor-2</i>
HERA	<i>Herceptin Adjuvant trial</i>
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IgG1	Imunoglobulina G 1
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MBC	<i>Metastatic breast cancer</i>
NCCGT N-9831	<i>North Central Cancer Treatment Group - Intergroup N-9831 trial</i>
NRG	Neuregulina
NSABP B-31	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - B-31 trial</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PI3K/Akt	<i>Phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCH	Docetaxel, carboplatina e trastuzumabe
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de insuficiência cardíaca segundo classificação da *New York Heart Association* (NYHA).

Tabela 2. Resumo das taxas de incidência de cardiotoxicidade relatadas pelos ensaios clínicos randomizados.

Tabela 3. Resumo das taxas de incidência de cardiotoxicidade relatadas pelos estudos observacionais prospectivos.

Tabela 4. Resumo das taxas de incidência de cardiotoxicidade relatadas pelos estudos observacionais retrospectivos.

RESUMO

Introdução: A cardiotoxicidade associada ao uso do trastuzumabe é uma grande preocupação na prática clínica atualmente. Estudos de coorte observacionais em diferentes países têm mostrado uma taxa de incidência maior do que àquela relatada em ensaios clínicos randomizados. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar prospectivamente a taxa de incidência de cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe em pacientes brasileiras com câncer de mama inicial e metastático HER-2 positivo atendidas pelo Sistema Único de Saúde.

Métodos: Estudo prospectivo observacional realizado em três hospitais públicos, o qual incluiu 109 pacientes com diagnóstico de câncer de mama inicial e metastático HER-2 positivo em tratamento com trastuzumabe entre fevereiro e dezembro de 2014. Dados basais e características do tratamento, bem como possíveis fatores de risco foram coletados na primeira entrevista. Os eventos de cardiotoxicidade foram avaliados a partir dos exames de ecocardiograma transtorácico realizados nas respectivas instituições, registro em prontuário eletrônico e entrevistas com as pacientes.

Resultados: Evidências de cardiotoxicidade associada ao uso do trastuzumabe foram observadas em 58 pacientes (53,2%), 37 com diagnóstico de câncer de mama inicial e 21 com câncer de mama metastático. Sinais e sintomas de insuficiência cardíaca foram a razão de sete pacientes buscarem a emergência hospitalar e de três pacientes serem hospitalizados, sendo que ocorreu um óbito devido a cardiotoxicidade. No total, a terapia com trastuzumabe foi interrompida em 34 pacientes, e em mais da metade dos casos, a disfunção cardíaca pode ser revertida e os pacientes retornaram ao tratamento. Nenhum fator de risco foi significativamente associados com o desenvolvimento de cardiotoxicidade.

Discussão: A elevada incidência de cardiotoxicidade nesta coorte reitera o fato de que a cardiotoxicidade associada ao trastuzumab é uma reação adversa relevante, particularmente no câncer de mama metastático. O monitoramento da disfunção cardíaca deve ser destacado, de modo a permitir uma utilização segura e eficaz de trastuzumab nesta população.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais prevalente em mulheres, o qual possui uma taxa de incidência elevada, sendo estimados 57.120 novos casos de câncer da mama em 2014 pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) brasileiro. Este número representa um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres.¹ O receptor HER-2 encontra-se superexpresso ou seu gene amplificado entre 20 – 30% dos casos de câncer de mama, e está relacionado com pior prognóstico da doença, comportamento tumoral mais agressivo, decréscimo na sobrevida global, menor intervalo livre de doença e resposta variável aos diferentes agentes quimioterápicos e hormonais.²⁻⁴

O anticorpo monoclonal, trastuzumabe, vem sendo extensivamente usado para o tratamento do câncer de mama HER-2 positivo tanto em seu estágio inicial como avançado, uma vez que demonstrou ter melhorado a sobrevida global e reduziu significativamente a taxa de recidiva da doença, especialmente, na forma de metastases à distância.^{5,6} No entanto, a cardiotoxicidade associada ao uso do trastuzumabe tem sido fonte de grande preocupação e discussões atualmente. A cardiotoxicidade se manifesta principalmente como diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) assintomática ou insuficiência cardíaca (IC) sintomática.⁷ A incidência total seria de 7,5% (IC 95%: 4,2-13,1%) e 1,9% (IC 95%: 1,0-3,8%) para a diminuição LEVE e IC, respectivamente, em ensaios clínicos randomizados segundo metanálise.⁸ A toxicidade cardíaca associada com trastuzumabe é em sua maior parte reversível, no entanto, em alguns casos, pode levar a insuficiência cardíaca grave e morte.⁹

Na prática clínica, estudos de coorte observacionais realizados em diversos países têm mostrado uma incidência maior desta reação do que aquela relatada nos ensaios clínicos randomizados.¹⁰⁻¹³ Isso ocorre, uma vez que os ensaios clínicos são realizados geralmente em condições favoráveis, com poucos medicamentos administrados concomitantemente e com poucos indivíduos de alto risco. Na prática, medicamentos como o trastuzumabe são utilizados em uma gama muito maior de pacientes e circunstâncias.^{14,15}

A partir do ano de 2013, o trastuzumabe foi aprovado dentro do rol de medicamentos disponibilizados pelo Sistema de Saúde (SUS) brasileiro e desse modo, passou a ser amplamente utilizado por pacientes com câncer de mama HER-2 positivo.¹⁶ Este fato reiterou a importância da realização de estudos observacionais na população brasileira visando obter informações sobre a

cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe que deem suporte para posteriores protocolos ou decisões médicas baseadas em evidências de acordo com a realidade nacional, principalmente se tratando de um medicamento oncológico de alto custo.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a incidência da cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe em uma coorte de pacientes brasileiras com câncer de mama inicial e metastático HER-2 positivo atendidas pelo SUS e identificar seus potenciais fatores de risco.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. CÂNCER DE MAMA

2.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

O câncer de mama é o câncer mais prevalente em mulheres, representando aproximadamente 25% de todos os novos cânceres ao redor do mundo e contabilizando um sexto do total de mortes relacionadas ao câncer.¹⁷ Existe uma grande variação nas taxas de incidência de câncer de mama, com incidências menores em países menos desenvolvidos e incidências maiores em países mais desenvolvidos. Entretanto, países de baixa e média renda possuem uma desproporcional alta taxa de mortalidade.¹⁸

Segundo dados disponíveis na base de dados Globocan, foi estimado para o Brasil no ano de 2012 um total de 244.772 casos de câncer de mama.¹⁹ O Instituto Nacional do Câncer (INCA) brasileiro estimou para 2014 uma incidência de 57.120 novos casos de câncer da mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres.¹ Esse dado demonstra que o câncer de mama correspondeu a 20,8% dos casos novos diagnosticados em 2014. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (71,18/ 100 mil), Sul (70,98/ 100 mil), Centro-Oeste (51,30/ 100 mil) e Nordeste (36,74/ 100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,29/ 100 mil).¹ Entretanto, a mortalidade relacionada ao câncer de mama foi de 13.225 mulheres (correspondendo a 15,8%) no ano de 2011.²⁰

Acredita-se que a maior parte dos casos de câncer de mama (90 a 95%) sejam esporádicos (não familiares) e decorram de mutações somáticas que ocorrem durante a vida. Entre os principais fatores de risco, está a idade. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, esse aumento ocorre de forma mais lenta.²¹ Outros fatores de risco estabelecidos incluem aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade de gestação acima de 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), história familiar de câncer de mama, alta densidade do tecido mamário, obesidade, nível de atividade física, consumo de álcool e tabaco, urbanização e elevação do status socioeconômico.^{22,23}

No Brasil, a mamografia bienal para mulheres entre 50 a 69 anos e o exame clínico das mamas anualmente a partir dos 40 anos é a estratégia recomendada para a detecção precoce do câncer de mama em mulheres com risco padrão. Para as mulheres de grupos populacionais considerados de risco elevado para câncer de mama (com história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau) recomenda-se o exame clínico da mama e a mamografia, anualmente, a partir de 35 anos.²⁴

Quando diagnosticado em estádios iniciais, o prognóstico do câncer de mama é relativamente bom. A taxa de sobrevivência em cinco anos é de aproximadamente de 80% segundo estudos realizados no INCA. Porém, as taxas de mortalidade por câncer da mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados.¹ Dados no Instituto Nacional do Câncer americano (National Cancer Institute - NIH) para o período de 2004 a 2010 demonstraram que 5% das mulheres são diagnosticadas já no estágio avançado e entre 20% a 50% das mulheres que são diagnosticadas em estágios iniciais podem desenvolver metástase a distância, dependendo das características anatômicas, patológicas e moleculares da doença.²⁵ Apenas 25% das mulheres com metástase a distância sobrevivem cinco anos ou mais, sendo a sobrevivência média de 18 e 24 meses, aproximadamente.²⁶

A abordagem terapêutica do câncer de mama envolve tratamento loco-regional com cirurgia e/ou radioterapia e tratamento adjuvante sistêmico, que inclui a quimioterapia, os anticorpos monoclonais, os inibidores de tirosina-quinase e a hormonioterapia.²⁷ Geralmente, os tratamentos propostos associam duas ou mais abordagens, com estratégia de tratamento dependendo diretamente dos seguintes fatores: estágio da doença e grau do tumor, idade, condição geral da saúde da paciente, presença de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, status pré ou pós-menopáusico, a presença de receptores de estrogênio ou receptores de progesterona no tumor e expressão do receptor HER-2 (Human epidermal growth factor receptor-2/ Receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano)^{27,28}

2.1.2. CÂNCER DE MAMA HER-2 POSITIVO

O câncer de mama denominado HER-2 positivo representa um subtipo específico que possui a amplificação do gene ou o receptor HER-2 superexpresso. Isso faz com que ele apresente claras diferenças epidemiológicas, clínicas e moleculares sendo reconhecido por apresentar pior prognóstico e menor resposta aos quimioterápicos convencionais.²⁹

A família do receptor do fator de crescimento epidermal (HER) é composta por quatro tipos de receptores denominados HER-1, HER-2, HER-3 e HER-4.³⁰ Esses receptores de membrana possuem um domínio intracelular com atividade tirosino-quinase. Após a união de seus ligantes, os receptores HER são ativados pela dimerização a qual pode acontecer entre tipos de receptores idênticos ou diferentes em um processo chamado de homo ou hetero dimerização, respectivamente.³¹ A superexpressão de receptores ou mutações podem também induzir a dimerização.³² Após a dimerização, múltiplos resíduos de tirosina localizados nos receptores das membranas se tornam forforilados, o que em última análise leva a ativação de uma cascata de sinalização.³³ A ativação do HER têm sido associada a regulação de processos chaves envolvendo o crescimento, proliferação, diferenciação, adesão, motilidade e migração celular.³⁴

A superexpressão do receptor ou amplificação do gene HER-2 faz com que a célula se multiplique excessivamente, causando desequilíbrio no processo de reposição celular.³⁵ Por isso, pacientes com câncer de mama HER-2 positivo apresentam comportamento tumoral mais agressivo, com piora no prognóstico, decréscimo na sobrevida global, menor intervalo livre de doença e resposta variável aos diferentes agentes quimioterápicos e hormonais.^{3,4}

A superexpressão do receptor HER-2 tem sido descrita em aproximadamente 10-30% dos cânceres de mama. Essa larga faixa de resultados reflete diferenças nas populações testadas e nas técnicas utilizadas para avaliação do HER-2.² Quando utilizados testes padronizados, a proporção foi de aproximadamente 25%.^{2,36} No Brasil, recomenda-se o exame de imuno-histoquímica para avaliar a positividade de receptores HER-2. A superexpressão do HER-2 deve ser também demonstrada por exames de técnica molecular (FISH ou CISH) com resultado (razão de amplificação) maior do que 2. O exame molecular está indicado para casos em que foi detectada por técnica imuno-histoquímica a expressão tumoral HER-2 em intensidade de duas ou de três cruzes.³⁷

A terapia-alvo específica para o receptor HER-2 é uma das inovações terapêuticas mais reconhecidas no câncer de mama nas últimas duas décadas.³⁸ Entre as terapias anti-HER-2 está o anticorpo monoclonal trastuzumabe, o qual melhorou consideravelmente desfechos em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo, tanto no câncer de mama inicial como no metastático.^{6,39}

2.2. TRASTUZUMABE

O medicamento trastuzumabe foi aprovado pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 e registrado em 1999 sob o nome comercial HERCEPTIN® na Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA), sendo a primeira terapia anti-HER-2 a ser aplicada com sucesso no câncer de mama HER-2 positivo.^{5,6}

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que age sobre o domínio extracelular de dimerização (subdomínio IV) do receptor HER-2.⁴⁰ A ligação do trastuzumabe ao domínio extracelular do receptor HER-2 pode suprimir o crescimento, proliferação e sobrevivência das células do câncer de maneira direta ou indireta.⁴¹ O mecanismo de ação mais conhecido é a inibição das vias de sinalização MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) e PI3K/Akt (*phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B*) através da não-dimerização do receptor HER-2, o que leva ao impedimento do ciclo celular e a supressão da proliferação e crescimento celular.⁴² Além disso, por ser um anticorpo, o trastuzumabe também atrai células do sistema imunológico como células NK (*natural killer cells*) para locais do tumor que superexpresssem o receptor HER-2 por um mecanismo chamado citotoxicidade celular dependente de anticorpos.⁴³

Os primeiros ensaios clínicos fase II do trastuzumabe foram realizados em pacientes diagnosticados com câncer de mama metastático HER-2 positivo. A partir deles foi estabelecida a dose ideal e o período de intervalo entre os ciclos de tratamento.⁴⁴ Em 2001, foram publicados dados do primeiro ensaio clínico randomizado mostrando a atividade do trastuzumabe em combinação com quimioterapia, o qual incluiu 469 pacientes com câncer de mama metastático, HER-2 positivo e sem tratamento prévio. Os pacientes foram randomizados para receber quimioterapia padrão ou quimioterapia combinada com trastuzumabe. Aqueles que não tivessem sido tratados com antraciclinas receberiam doxorrubicina ou epirrubicina combinado com ciclofosfamida, já o paclitaxel era administrado àqueles que já haviam recebido antraciclinas previamente. O desfecho primário foi

sobrevida livre de progressão, o qual aumentou a mediana de 4,6 meses entre pacientes que receberam apenas quimioterapia para 7,4 meses em pacientes que receberam trastuzumabe combinado à quimioterapia ($p < 0.001$). O trastuzumabe também foi associado ao aumento da taxa de resposta (50% vs. 32%; $p < 0.001$) e uma maior duração da resposta (mediana 9,1 vs. 6,1 meses; $p < 0.001$). Além disso, pacientes que receberam trastuzumabe com a quimioterapia de primeira linha tiveram em 1 ano taxa de mortalidade menor (22% vs. 33%; $p = 0.008$), uma maior mediana de sobrevida (20,3 vs. 25,1 meses; $p = 0.046$), e uma redução de 20% no risco de morte.⁶

A eficácia da adição do trastuzumabe ao tratamento do câncer de mama metastático HER-2 positivo levou a sua investigação também no contexto adjuvante.⁴⁴ Quatro grandes ensaios clínicos randomizados e multicêntricos descreveram os benefícios da terapia: NCCGT N-9831 (*North Central Cancer Treatment Group - Intergroup N-9831 trial*), NSABP B-31 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - B-31 trial*), HERA (*Herceptin Adjuvant trial*) e BCIRG 006 (*Breast Cancer International Research Group 006 trial*).

Nos dois estudos norte-americanos, NCCTG N-9831 e NSABP B-31, 4.045 pacientes foram randomizados para receber doxorrubicina e ciclofosfamida seguido de paclitaxel com ou sem trastuzumabe pelo período de um ano. Devido à semelhança entre os estudos, com apenas pequenas diferenças a respeito da administração do paclitaxel e existência de um grupo adicional recebendo trastuzumabe somente após o final da quimioterapia no estudo NCCTG N-9831, o Instituto Nacional do Câncer americano e o FDA aprovaram uma análise conjunta dos dados. O uso do trastuzumabe no tratamento adjuvante administrado juntamente com paclitaxel e continuado por um ano, quando comparado com a quimioterapia sem trastuzumabe, resultou, após quatro anos de acompanhamento, em um aumento significativo na sobrevida livre de doença (85% vs. 67%) e sobrevida global (91% vs. 87%). Ou seja, isso pode ser traduzido em uma redução relativa de 48% ($p < 0.001$) no risco de progressão da doença e 39% no risco de morte ($p < 0.001$).⁴⁵

O estudo BCIRG006 incluiu 3222 mulheres com câncer de mama HER-2 positivo que foram randomizadas para um dos três grupos: doxorrubicina mais ciclofosfamida seguido de docetaxel a cada três semanas (AC-T), o mesmo regime seguido por 52 semanas de trastuzumabe (AC-T mais trastuzumabe) ou docetaxel e carboplatina seguido de 52 semanas de trastuzumabe (TCH). A adição do trastuzumabe à terapia melhorou significativamente desfechos como sobrevida livre de doença e sobrevida global. As taxas de sobrevida livre de doença em 5 anos foram 75% no grupo AC-T, 84%

no grupo AC-T mais trastuzumabe e 81% entre os que receberam TCH. Enquanto que as taxas de sobrevida global foram de 87%, 92% e 91%, respectivamente.⁴⁶

O estudo HERA envolveu cerca de cinco mil pacientes com câncer de mama inicial HER-2 positivo que foram randomizadas para um dos três braços: observação ou tratamento com trastuzumabe a cada três semanas por um ou dois anos. Após um seguimento de quatro anos, o tratamento com trastuzumabe por um ano após a quimioterapia adjuvante foi associada com benefício no desfecho sobrevida livre de doença (78,6% vs. 72,2%; $p < 0.001$) quando comparado com o grupo observação. A análise da sobrevida global não demonstrou diferença significativa no risco de morte entre os dois grupos (89,3% vs. 87,7%; $p = 0.11$).⁴⁷ Análise posterior comparando os grupos de tratamento com trastuzumabe por um e dois anos demonstrou que não há benefício adicional na manutenção do trastuzumabe por mais de um ano. Sendo assim, o tratamento com trastuzumabe por 52 semanas permanece como sendo o protocolo padrão de tratamento.⁴⁸

Outros dois ensaios clínicos menores e não multicêntricos também merecem destaque, entre eles o FinHER (*Finland Herceptin Study*) e PACS04. O estudo realizado na Finlândia randomizou 232 pacientes com superexpressão do receptor HER-2 em quatro grupos para receber docetaxel ou vinorelbina mais FEC (flourouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) seguido ou não de trastuzumabe. Resultados demonstraram que o grupo que recebeu trastuzumabe teve uma sobrevida livre da doença em três anos maior do que a do grupo controle (89% vs 78%; HR: 0,42 IC95% 0,21 – 0,83; $p = 0.01$).⁴⁹ Entretanto, o estudo francês denominado PACS-04, o qual randomizou 528 pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e linfonodos axilares positivos para receber FEC seguido ou não de trastuzumabe, não demonstrou diminuição no risco de recorrência com a adição do trastuzumabe.⁵⁰

Ao ser incorporado no SUS em 2013, após avaliação realizada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), o medicamento trastuzumabe foi disponibilizado somente para o tratamento do câncer de mama inicial e localmente avançado, excluindo pacientes com metástases à distância.⁵¹ A CONITEC decidiu não recomendar a incorporação do trastuzumabe para a quimioterapia do câncer de mama metastático em virtude de seu caráter paliativo com resultados modesto, dos múltiplos esquemas terapêuticos disponíveis e do maior impacto da alocação de recursos na detecção precoce do câncer de mama. Essa decisão levou em conta os resultados de uma revisão sistemática e metanálise realizada pelo Centro Cochrane, a qual incluiu três ensaios clínicos randomizados e constatou em uma re-análise conservadora que no estudo de Slamon *et al.*

a redução de risco de morte de 20% com o uso do trastuzumabe não foi estatisticamente significativa (RR= 0.80 IC 95% 0.64–1.00, p=0.046). Também não constatou diferença estatística no desfecho sobrevida livre de progressão. Além disso, o esquema contendo antraciclina, ciclofosfamida e trastuzumabe esteve associado a risco muito maior de insuficiência cardíaca, o que ocorreu em 13% dos pacientes que usaram trastuzumabe em comparação a 1% entre aqueles tratados sem adição deste medicamento, resultando num risco 13 vezes maior de ocorrência deste evento adverso (RR 12,53; IC 95% 1,66 a 94,40).⁵¹ Atualmente, todos os pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo em tratamento com trastuzumabe fazem parte do sistema privado de saúde ou tiveram seu tratamento garantido por decisão judicial.

Dessa forma, segundo os critérios de inclusão do SUS os pacientes elegíveis à terapia com trastuzumabe devem possuir as seguintes características: diagnóstico de câncer de mama inicial ou localmente avançado (TNM I-III); caso de carcinoma mamário de alto risco para recidiva, com superexpressão tumoral do HER-2; capacidade funcional (performance status) de no máximo 2 pela escala de Zubrod; paciente clinicamente apto para receber pelo menos quatro ciclos de quimioterapia com esquema que contenha antraciclina ou taxano; ausência de doença cardíaca sintomática; fração de ejeção cardíaca igual ou superior a 55% demonstrada no mês anterior ao início da quimioterapia com trastuzumabe e comorbidades compatíveis com expectativa de vida para além de 5 anos.³⁷

No Brasil, a dose inicial recomendada é de 8 mg/kg administrada em infusão intravenosa durante 60 minutos seguida, a cada 3 semanas, por uma dose de 6 mg/kg administrada em um período de 30 minutos. O trastuzumabe pode ser administrado em diversas posologias e combinações quimioterápicas, na dependência da condição clínica do doente (dentro dos critérios de inclusão), da finalidade da quimioterapia (prévia ou adjuvante) e da conduta institucional adotada. O trastuzumabe pode ser usado de forma abreviada (durante 9 semanas) ou estendida (26 ou 52 semanas).¹⁶ No câncer de mama metastático HER-2 positivo recomenda-se a administração do trastuzumabe até a progressão da doença.⁶

A maioria das reações adversas relacionadas com o trastuzumabe apresentou-se geralmente nos graus leve ou moderado. As reações adversas moderadas descritas como as mais comumente (> 10%) observadas foram dor, febre, calafrios, dor de cabeça, rash cutâneo, náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal, fraqueza, tosse e dispnéia. As reações adversas graves incluem as reações de hipersensibilidade, as reações infusionais, os eventos pulmonares (incluindo síndrome do

desconforto respiratório do adulto) e a toxicidade cardíaca.⁵² A cardiotoxicidade é a reação adversa mais importante derivada do tratamento com trastuzumabe, a qual é pior quando combinado com antraciclina e pode resultar em uma diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e insuficiência cardíaca sintomática.²⁹

2.3. CARDIOTOXICIDADE ASSOCIADA AO TRASTUZUMABE

A definição de cardiotoxicidade dos ensaios clínicos em oncologia é baseada nas medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e nos sintomas e sinais clínicos de insuficiência cardíaca geralmente classificados segundo os critérios estabelecidos pela *New York Heart Association* (NYHA), os quais podem ser observados na tabela 1.⁵³

Tabela 1. Classificação de insuficiência cardíaca segundo classificação da *New York Heart Association* (NYHA).

Classe	Sintomas do paciente
Classe I (Leve)	Sem limitação da atividade física. Atividade física habitual não causa fadiga, palpitação ou dispnéia.
Classe II (Leve)	Pequena limitação da atividade física. Confortável ao repouso, mas atividade física habitual causa fadiga, palpitação ou dispnéia.
Classe III (Moderado)	Grande limitação da atividade física. Confortável ao repouso, mas atividade física menor que a habitual causa fadiga, palpitação ou dispnéia.
Classe IV (Severa)	Impossibilidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ao repouso. Se qualquer atividade física é realizada, o desconforto é aumentado.

Estabelecer o diagnóstico de insuficiência cardíaca pode ser desafiador em um paciente com câncer, uma vez que ambos apresentam em comum muitos sinais e sintomas como, por exemplo, fadiga, dispnéia, distensão venosa jugular e congestão pulmonar.⁵⁴ Portanto, a classificação da

cardiotoxicidade também é comumente realizada em função da FEVE, a qual é mensurada através do exame de ecocardiografia transtorácica. A FEVE é o mais conhecido dos índices de desempenho ventricular, o qual corresponde à fração do volume sanguíneo ejetado. O cálculo para a fração de ejeção é o seguinte: fração de ejeção = $(VDF - VSF)/VDF$, onde VDF = volume diastólico final e VSF = volume sistólico final, sendo $VDF - VSF = VS$, onde VS = volume sistólico ou volume ejetado, e a fração de ejeção sendo expressa em porcentagem.⁵⁵ A classificação de cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe difere nos estudos clínicos, contudo segundo os critérios do Instituto Nacional do Câncer americano, ela pode ser classificada como:

- Grau I: redução assintomática da FEVE entre 10% e 20%;
- Grau II: redução de 20% da FEVE basal ou abaixo do normal (FEVE < 50%);
- Grau III: insuficiência cardíaca sintomática.⁵⁶

Casos esporádicos de insuficiência cardíaca congestiva foram relatados no início dos ensaios clínicos do trastuzumabe, porém a associação entre o comprometimento da FEVE e trastuzumabe somente tornou-se evidente durante o primeiro estudo randomizado fase III realizado por Slamon *et al.* em 2001.⁴⁴ Nele, um total de 27% dos pacientes tratados simultaneamente com trastuzumabe e antraciclina, 13% com trastuzumabe e paclitaxel, e 5% com trastuzumabe sozinho apresentaram evidências de cardiotoxicidade. A maioria dos pacientes (64%) com disfunção cardíaca apresentou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca graus III ou IV segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA).⁶ O aumento do risco de cardiotoxicidade na associação do trastuzumabe com antraciclina promoveu alterações nos protocolos dos ensaios clínicos subsequentes. Estes, implementaram um monitoramento cardíaco mais exigente e excluíram pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes ou função cardíaca prejudicada pelo tratamento com antraciclina. Essas modificações provavelmente contribuíram para a diminuição das taxas de cardiotoxicidade relatadas nesses ensaios clínicos.⁵⁷

Os mecanismos da toxicidade cardíaca relacionados à antraciclina e aqueles atribuídos ao trastuzumabe parecem ser inerentemente diferentes. As antraciclina são responsáveis por "Cardiotoxicidade tipo I", que é irreversível e associada a alterações histológicas significativas⁵⁸. A cardiotoxicidade relacionada às antraciclina tem sido amplamente atribuída a formação de espécies reativas de oxigênio. Em contraste, a disfunção cardíaca relacionada com o trastuzumabe é

geralmente classificada como "Cardiotoxicidade tipo II", que não está relacionada com doses cumulativas, e é parcialmente reversível.^{58,59}

Embora ainda não sejam conhecidos os mecanismos intracelulares exatos associados à ação fisiopatológica da cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe, acredita-se que estes estejam intimamente relacionados com a sua ação inibitória sobre a sinalização cardíaca do HER-2.⁵⁹ Diversos estudos evidenciaram o importante papel do HER-2 na sobrevivência e no desenvolvimento dos cardiomiócitos.⁶⁰ A superexpressão de HER-2 e/ou ativação da via de sinalização HER-2/HER-4 promovida pela neuregulina (NRG) confere, a nível celular, maior proteção face ao estresse oxidativo e impede a ocorrência de apoptose.⁶¹ De acordo com estes dados, se, por um lado, o estresse cardíaco promove o aumento da expressão de HER-2 e a ativação da via HER-2/HER-4 pela NRG, por outro, a inibição do HER-2 pelo trastuzumabe induz o desenvolvimento de disfunção ventricular.⁶² Esse mecanismo de ação justificaria a maior incidência de toxicidade cardíaca do trastuzumabe após o uso de antraciclinas, as quais promovem o estresse oxidativo nos cardiomiócitos.⁶³

Contudo, o mecanismo fisiopatológico associado ao uso de trastuzumabe é provavelmente mais complexo, não envolvendo apenas a inibição do HER-2.⁶⁴ Estudos específicos analisaram o efeito das reações imunológicas citotóxicas promovidas pelo domínio IgG1 do trastuzumabe nas lesões dos cardiomiócitos. Os dados mostraram que a indução de citotoxicidade celular dependente de anticorpos em células tumorais estava intimamente relacionada com a cardiotoxicidade.⁶⁵ Outro mecanismo proposto envolve uma resposta intracelular única após ativação do HER-2 nos cardiomiócitos. Após ligar-se ao HER-2, o trastuzumabe regula a integridade mitocondrial através da família de proteínas BCL-X, promovendo a depleção de ATP (adenosina trifosfato) e a consequente disfunção contrátil dos cardiomiócitos.⁶⁴

O risco de cardiotoxicidade associado ao tratamento com trastuzumabe nos ensaios clínicos foi relatado em meta-análise, a qual incluiu 10 estudos, totalizando 11.882 pacientes em estágios iniciais e avançados do câncer de mama HER-2 positivo.⁸ Os resultados foram avaliados de forma geral e também de acordo com o estágio da doença (inicial ou metastático), tipo de agentes quimioterápicos (com ou sem antraciclinas) e protocolo de administração (concomitante ou sequencial).

A incidência total da diminuição da FEVE assintomática entre 5.946 pacientes em 8 ensaios clínicos foi de 7,5% (IC 95% 4,2-13,1) e o risco relativo de 2,13 (IC 95% 1,31 - 3,49). Para pacientes em tratamento adjuvante a incidência total foi de 7,2% (IC 95% 3,8 - 13,3) após a avaliação de 6

ensaios clínicos, enquanto que pacientes com câncer de mama metastático teriam uma incidência menor 5,2% (IC 95% 0,2 - 56,6), porém, uma variabilidade muito alta no intervalo de confiança, já que apenas 2 estudos foram avaliados.

A incidência de insuficiência cardíaca congestiva com o uso de trastuzumabe foi consideravelmente menor do que a diminuição da FEVE assintomática. Após avaliar 6.801 pacientes em 10 ensaios clínicos, a incidência total foi de 1,9% (IC 95% 1,0 - 3,8%) e demonstrou risco relativo de 4,19 (IC 95%: 2,73 - 6,42; $p < 0.0001$), quando comparado aos controles. No câncer de mama inicial a incidência foi de 1,6% (IC 95% 0,9 - 3,0) e no metastático de 2,8% (IC 95% 0,4 - 18,1). Pacientes recebendo trastuzumabe concomitante com quimioterapia e em tratamento com antraciclina apresentaram maior incidência e maior risco de desenvolver cardiotoxicidade.⁸

Para possibilitar a visualização dos resultados referentes às taxas de cardiotoxicidade encontrados em cada um dos ensaios clínicos randomizados, na tabela 2 encontram-se resumidas as informações sobre as definições de cardiotoxicidade assumida por cada estudo, bem como a incidência total de cardiotoxicidade, incidência de casos sintomáticos e também a taxa de suspensão do trastuzumabe devido à disfunção cardíaca.

Tabela 2. Resumo das taxas de incidência de cardiotoxicidade relatadas pelos ensaios clínicos randomizados.

Ensaio clínico	Definição de cardiotoxicidade	Número de pacientes no braço trastuzumabe	Incidência total de cardiotoxicidade	Insuficiência cardíaca sintomática (NYHA III ou IV)	Suspensão do trastuzumabe
NSABP B-31	Diminuição > 10% e FEVE < 55%	850	74 (8,7%)	31 (3,6%)	133 (15,6%)
NCCTG N-9831	Qualquer modificação importante em relação a FEVE	1280	230 (18%)	38 (3%)	218 (17%)

	basal				
BCIRG 006	Diminuição da FEVE > 10%	2124	298 (14%)	25 (1,2%)	Não relatado
HERA	Diminuição da FEVE > 10% e FEVE < 50%	1703	97 (5,7%)	46 (2,7%)	72 (4,2%)
FINHER	Diminuição da FEVE > 15% e >10% se FEVE < 50%	117	7 (6%)	1 (0,8%)	Não relatado
PACS-04	FEVE < 50%	260	92 (35,4%)	37 (14,2%)	41 (15,8%)

Entretanto, devido aos rigorosos critérios de inclusão dos pacientes nos ensaios clínicos randomizados, esses resultados podem não refletir a prática clínica na qual os pacientes não são tão cuidadosamente selecionados.^{14,15} Dessa forma, estudos observacionais recentes trouxeram informações sobre as taxas de incidência de cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe em diversos cenários de prática clínica ao redor do mundo.^{12,66,67} Os estudos observacionais também chamados de estudos de coorte podem se dividir em dois grupos de acordo com a maneira com que os dados são analisados: os retrospectivos, que examinam dados coletados ao longo de um período no tempo no passado, geralmente em bases de dados ou prontuários eletrônicos, e os prospectivos, os quais iniciam no presente e seguem os pacientes no tempo. Ambos possuem vantagens e desvantagens, porém considera-se que os estudos prospectivos fornecem ao investigador a oportunidade de medir variáveis importantes de forma completa e acurada, além de evitar que as medições sejam enviesadas pelo conhecimento da presença do desfecho de interesse ou pela má qualidade dos dados armazenados.⁶⁸

Entre os estudos observacionais realizados prospectivamente destacam-se àqueles realizados na China, França, Estados Unidos e Polônia. Todos observaram apenas pacientes diagnosticados com câncer de mama inicial HER-2 positivo em tratamento adjuvante com trastuzumabe. Os resultados destes estudos encontram-se descritos na tabela 3.

Tabela 3. Resumo das taxas de incidência de cardiotoxicidade relatadas pelos estudos observacionais prospectivos.

Estudo	País	Definição de cardiotoxicidade	Número de pacientes	Incidência total de cardiotoxicidade	Insuficiência cardíaca sintomática (NYHA III ou IV)	Suspensão do tratamento
Xue et al., 2013 ¹²	China	Diminuição da FEVE > 15% do valor basal e FEVE<50%.	211	50 (23,7%)	Não relatado	Não relatado
Piotrowski et al., 2012 ¹¹	Polônia	Qualquer diminuição da FEVE > 15%, >10% do valor basal e FEVE<50%.	253	52 (20,5%)	6 (2,4%)	7 (2,8%)
Onitilo et al., 2012 ⁶⁷	Estados Unidos	Diminuição da FEVE > 15% do valor basal e FEVE<50%.	49	14 (28,6%)	0	1 (2,0%)
Cochet et al., 2011 ⁶⁶	França	Diminuição da FEVE > 10% do valor basal.	118	18 (15,2%)	0	3 (2,5%)

Dentre os estudos retrospectivos, ressaltam-se dois estudos realizados no Brasil no contexto adjuvante e outros três estudos que avaliaram também pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo tratados com trastuzumabe.

Os dois estudos retrospectivos brasileiros, ambos realizados em São Paulo, analisaram pacientes com câncer de mama inicial recebendo trastuzumabe como tratamento adjuvante em suas

instituições. Fonseca *et al.* relataram dados de 237 pacientes que foram atendidos no Instituto da Câncer do Estado de São Paulo entre 2008 e 2012. De acordo com a definição de cardiotoxicidade adotada no estudo (diminuição > 10% da FEVE basal, FEVE < 50% e sinais e sintomas classificados segundo NYHA), 48 pacientes (20,2%) sofreram um evento. Insuficiência cardíaca sintomática ocorreu em 9 pacientes (3,8%) e 31 pacientes (13,1%) suspenderam o tratamento.⁶⁹ Ayres *et al.* incluíram 79 pacientes tratados com trastuzumabe entre 2007 e 2011 no Hospital Geral de Ribeirão Preto. Seguindo os mesmos critérios de cardiotoxicidade definidos por Fonseca *et al.*, um total de 26 pacientes (32,9%) desenvolveram disfunção cardíaca, sendo que em 5 (6,3%) essa disfunção foi sintomática (NYHA III). A suspensão do tratamento devido a cardiotoxicidade ocorreu em 13 pacientes (16,4%).¹⁰

Poucos estudos observacionais relataram dados de cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe em pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo. Naumann *et al.*, avaliaram 288 pacientes, entre os quais 53 possuíam metástases a distância. Entre estes pacientes a incidência de cardiotoxicidade foi de 13,1%. Não foram registrados eventos de insuficiência cardíaca sintomática neste estudo.⁷⁰ Enquanto que Guarnieri *et al.*, ao avaliar 173 registros de pacientes com câncer de mama metastático HER-2 positivo no Centro de Cuidado M.D. Anderson nos Estados Unidos, relataram uma incidência de eventos cardiotóxicos consideravelmente maior, atingindo 28,3% dos pacientes (n=49). Destes, 18 pacientes (10,4%) apresentaram sintomas de insuficiência cardíaca e um deles foi a óbito devido a cardiotoxicidade.⁷¹ Outro estudo, realizado na Itália, demonstrou taxas intermediárias de cardiotoxicidade (17,7%) nesta população, sendo que 4,8% apresentaram sintomas.⁷²

Por fim, resultados de outros estudos observacionais retrospectivos no contexto de tratamento adjuvante estão descritos na tabela 4.

Tabela 4. Resumo das taxas de incidência de cardiotoxicidade relatadas pelos estudos observacionais retrospectivos.

Estudo	País	Definição de cardiotoxicidade e	Número de pacientes	Incidência total de cardiotoxicidade	Insuficiência cardíaca sintomática (NYHA III ou IV)	Suspensão do tratamento
Naumann <i>et al.</i> , 2013 ⁷⁰	Reino Unido	Diminuição da FEVE > 10% do valor basal e FEVE<50%.	388	61 (15,7%)	0	Não relatado
Lemieux <i>et al.</i> , 2013 ⁷³	Canadá	Diminuição da FEVE > 10% do valor basal e FEVE<50%.	237	32 (13,5%)	16 (6,7%)	18 (7,6%)
Farolfi <i>et al.</i> , 2013 ⁷⁴	Itália	Diminuição da FEVE > 15% do valor basal e FEVE<50%,	179	78 (43,6%)	4 (2,2%)	14 (7,8%)
Tarantini <i>et al.</i> , 2012 ⁷⁵	Itália	Diminuição da FEVE > 10% do valor basal,	499	133 (26,6%)	16 (3,2%)	9 (1,8%)
Tanz <i>et al.</i> , 2011 ⁷⁶	Marrocos	Não especificado	53	11 (20,7%)	2 (3,8%)	9 (17%)

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento da cardiotoxicidade não estão completamente elucidados, já que diferentes resultados foram encontrados nos estudos realizados. Alguns indicam que a toxicidade cardíaca do trastuzumabe ocorre independentemente do estágio da doença.⁷¹ Entretanto, alguns fatores foram diretamente associados a maior incidência de eventos cardiovasculares como idade avançada,⁷⁷ uso de antraciclinas ($p<0.05$),^{74,77} uso de medicamentos

anti-hipertensivos ($p=0.005$) e pacientes com FEVE menor que 55% ($p=0.033$).⁴⁵ Em subgrupos com idade avançada (maior de 70 anos), aponta-se o histórico de doença cardíaca ($p=0.017$) e a presença de diabetes ($p=0.01$) como fatores de risco.⁷⁸ Outros estudos não encontraram associação entre os diversos fatores de risco analisados e o desenvolvimento da cardiotoxicidade, o que ressalta a importância do monitoramento de todos os pacientes tratados.^{10,11,69}

O monitoramento da função cardíaca deve ser realizado por ecocardiograma transtorácico ou cintilografia das câmaras cardíacas antes da primeira dose de trastuzumabe e, dependendo da duração do uso deste medicamento, a cada 12 semanas durante o tratamento, até o seu término.³⁷ As mesmas recomendações são fornecidas pelo Grupo de Trabalho com Trastuzumabe Canadense (*Canadian Trastuzumab Working Group*).⁷⁹ Em adição ao ecocardiograma, o Instituto Nacional do Câncer do Reino Unido (*United Kingdom National Cancer Research Institute*) acrescenta eletrocardiograma (busca por arritmias, evidência de infarto do miocárdio prévio e hipertrofia do ventrículo esquerdo) e exames físicos (medida de pressão, auscultação do coração e busca por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca).⁸⁰

Em casos de cardiotoxicidade, o manejo se divide na suspensão do trastuzumabe e tratamento da disfunção cardíaca. Uma vez que a maioria dos eventos cardiotóxicos é reversível, indica-se a suspensão do trastuzumabe até a recuperação da FEVE nos casos assintomáticos. Se a FEVE estiver abaixo de 50% ou se os pacientes apresentarem insuficiência cardíaca sintomática, há recomendação de iniciar terapias com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou betabloqueadores, segundo especialistas canadenses.⁷⁹ O retorno ao tratamento com trastuzumabe deve ser estabelecido ao critério do médico responsável.

Atualmente, novas pesquisas sobre marcadores sanguíneos (troponina I, T, C e peptídeo Natriurético tipo B - BNP), marcadores genéticos (polimorfismos no gene HER-2) e exames de imagens mais avançados trazem novas perspectivas na prevenção e detecção antecipada da disfunção cardíaca.^{81,82}

3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. INCA. Instituto Nacional do Câncer: Estatística do Câncer. 2014; <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>. Accessed Junho, 2014.
2. Bilous M, Ades C, Armes J, et al. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast*. Apr 2003;12(2):92-98.
3. Haddad C. Trastuzumab no câncer de mama. *FEMINA*. 2010;38(2):73-78.
4. Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol*. Mar 2009;27(8):1323-1333.
5. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. Oct 20 2005;353(16):1659-1672.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. Mar 15 2001;344(11):783-792.
7. Chien AJ, Rugo HS. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. Mar 2010;9(2):335-346.
8. Chen T, Xu T, Li Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. Jun 2011;37(4):312-320.
9. Verma S, Ewer MS. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer? *Ann Oncol*. May 2011;22(5):1011-1018.
10. Ayres LR, de Almeida Campos MS, de Oliveira Gozzo T, et al. Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital. *Int J Clin Pharm*. Apr 2015;37(2):365-372.
11. Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A, Gawor Z, Potemski P, Banach M. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer

- overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 - a prospective study. *Arch Med Sci*. May 9 2012;8(2):227-235.
12. Xue J, Jiang Z, Qi F, et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. *J Breast Cancer*. Dec 2014;17(4):363-369.
 13. Dent S, Hopkins S, Graham N, et al. The experience of a multidisciplinary clinic in the management of early-stage breast cancer patients receiving trastuzumab therapy: an observational study. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:135819.
 14. Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine*. Dec 2006;73(6):629-632.
 15. Corrigan OP. A risky business: the detection of adverse drug reactions in clinical trials and post-marketing exercises. *Soc Sci Med*. Aug 2002;55(3):497-507.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial. 2012; http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_cainicial_final.pdf.
 17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. Mar-Apr 2011;61(2):69-90.
 18. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 10. International Agency for Research on Cancer; 2010. <http://globocan.iarc.fr>.
 19. GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Online Analysis. Brazil*. 2012; <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> 2015.
 20. IBGE. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Divisão de Vigilância e Análise de Situação: Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM. 2011; <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>. Accessed Julho, 2014.
 21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Câncer no Brasil: dados dos registros de bases populacional*. 4 Versão ed. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
 22. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Oct 2004;13(10):1558-1568.

23. Salehi F, Turner MC, Phillips KP, Wigle DT, Krewski D, Aronson KJ. Review of the etiology of breast cancer with special attention to organochlorines as potential endocrine disruptors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. Mar 2008;11(3-4):276-300.
24. INCA. Controle do Câncer de Mama - Documento de Consenso. 2004; <http://www.inca.gov.br/publicacoes/consensointegra.pdf>. Accessed Julho de 2014.
25. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review - 1975-2011. 1975-2011. Bethesda: National Cancer Institute; 2014.
26. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. Nov 2013;31(31):3997-4013.
27. Barros A, Barbosa E, Gebrim L, Anelli A, Figueira Filho A, Del Giglio A. *Diagnóstico e tratamento do câncer de mama*. Brasília: AMB/CFM; 2001.
28. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol*. Aug 2009;20(8):1319-1329.
29. Recondo G, Diaz Canton E, de la Vega M, Greco M, Recondo G, Valsecchi ME. Therapeutic options for HER-2 positive breast cancer: Perspectives and future directions. *World J Clin Oncol*. Aug 10 2014;5(3):440-454.
30. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Feb 2001;2(2):127-137.
31. Muthuswamy SK, Gilman M, Brugge JS. Controlled dimerization of ErbB receptors provides evidence for differential signaling by homo- and heterodimers. *Mol Cell Biol*. Oct 1999;19(10):6845-6857.
32. Brennan PJ, Kumagai T, Berezov A, Murali R, Greene MI. HER2/neu: mechanisms of dimerization/oligomerization. *Oncogene*. Dec 11 2000;19(53):6093-6101.
33. Carraway KL, 3rd, Cantley LC. A neu acquaintance for erbB3 and erbB4: a role for receptor heterodimerization in growth signaling. *Cell*. Jul 15 1994;78(1):5-8.
34. Riese DJ, 2nd, Stern DF. Specificity within the EGF family/ErbB receptor family signaling network. *Bioessays*. Jan 1998;20(1):41-48.

35. Bonassa E, Gato M. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. 4 edição ed: Atheneu; 2012.
36. Witton CJ, Reeves JR, Going JJ, Cooke TG, Bartlett JM. Expression of the HER1-4 family of receptor tyrosine kinases in breast cancer. *J Pathol*. Jul 2003;200(3):290-297.
37. *Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia*. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2014.
38. Piccart MJ. Why your preferred targeted drugs may become unaffordable. *Cancer Res*. Oct 1 2013;73(19):5849-5851.
39. Brower V. Cardiotoxicity debated for anthracyclines and trastuzumab in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. Jun 19 2013;105(12):835-836.
40. Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. May 15 1992;89(10):4285-4289.
41. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol*. 2012;2:62.
42. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*. May 5 2009;15(5):429-440.
43. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*. Jan 30 2006;94(2):259-267.
44. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. Jul 5 2007;357(1):39-51.
45. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. Sep 1 2011;29(25):3366-3373.
46. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. Oct 6 2011;365(14):1273-1283.

47. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Mar 2011;12(3):236-244.
48. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. Sep 21 2013;382(9897):1021-1028.
49. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. Dec 1 2009;27(34):5685-5692.
50. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. Oct 20 2005;353(16):1673-1684.
51. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama avançado. 2012; http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf.
52. Solimando D. *Drug Information Handbook for Oncology: A complete Guide to Combination Chemotherapy Regimens*. 8th edition ed. Hudson: Lexi-Comp; 2010.
53. *New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th edition ed. Boston, MA: Little Brown; 1994.
54. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol*. Apr 2008;33(4):163-196.
55. Graziosi P. Análise ecocardiográfica da estrutura e da função sistólica ventricular esquerda na hipertensão arterial. *HiperAtivo*. 1998;5(2):161-174.
56. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. Jan 6 2010;102(1):14-25.
57. Routledge HC, Rea DW, Steeds RP. Monitoring the introduction of new drugs--Herceptin to cardiotoxicity. *Clin Med*. Sep-Oct 2006;6(5):478-481.
58. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-467.

59. Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast. Apr* 2011;20(2):176-183.
60. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature*. Nov 23 1995;378(6555):394-398.
61. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation*. Aug 21 2007;116(8):954-960.
62. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol*. Dec 2011;6(4):189-195.
63. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med*. May 2002;8(5):459-465.
64. Adao R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Bras-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Rev Port Cardiol*. May 2013;32(5):395-409.
65. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, Hotaling TE, Fendly BM, Fox JA. Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol*. Aug 1999;26(4 Suppl 12):60-70.
66. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. Dec 2011;130(3):845-854.
67. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Liang H, Berg RL, Doi SA. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. Jul 2012;134(1):291-298.
68. Hulley B, Browner W. *Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3 edição ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
69. da Fonseca LG, de Melo Gagliato D, Takahashi TK, et al. Cardiac safety of (neo)adjuvant trastuzumab in the community setting: a single-center experience. *Breast Care (Basel)*. Apr 2014;9(4):255-260.

70. Naumann D, Rusius V, Margiotta C, et al. Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of women with HER2+ breast cancer. *Anticancer Res.* Apr 2013;33(4):1717-1720.
71. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol.* Sep 1 2006;24(25):4107-4115.
72. Pistilli B, Marcellusi A, Latini L, Accardi R, Ferretti B, Benedetti G. Cardiotoxicity Related to Long-Term Trastuzumab Therapy in Metastatic Breast Cancer: The Potential Role of Treatment Duration and Cardiac Risk Factors. *Breast J.* May 2015;21(3):318-321.
73. Lemieux J, Diorio C, Cote MA, et al. Alcohol and HER2 polymorphisms as risk factor for cardiotoxicity in breast cancer treated with trastuzumab. *Anticancer Res.* Jun 2013;33(6):2569-2576.
74. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart.* May 2013;99(9):634-639.
75. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail.* Feb 2012;18(2):113-119.
76. Tanz R, Mahfoud T, Bazine A, et al. [Cardiac safety of trastuzumab in adjuvant: a review across 53 observations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* Apr 2011;40(2):144-148.
77. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* Mar 1 2002;20(5):1215-1221.
78. Serrano C, Cortes J, De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol.* Apr 2012;23(4):897-902.
79. Mackey JR, Clemons M, Cote MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol.* Jan 2008;15(1):24-35.
80. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* Mar 10 2009;100(5):684-692.

81. Engel RH, Kaklamani VG. HER2-positive breast cancer: current and future treatment strategies. *Drugs*. 2007;67(9):1329-1341.
82. Ng T, Chan M, Khor CC, Ho HK, Chan A. The genetic variants underlying breast cancer treatment-induced chronic and late toxicities: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. Dec 2014;40(10):1199-1214.

4. ARTIGO ORIGINAL

Artigo submetido à revista Drug Safety.

TRASTUZUMAB-RELATED CARDIOTOXICITY IN EARLY AND METASTATIC HER-2 POSITIVE BREAST CANCER – AN OBSERVATIONAL STUDY IN THE SOUTH OF BRAZIL

Grazziotin L.R.(1), Picon P.D.(2)

(1) Luiza Raquel Grazziotin (Corresponding author)

Post-graduate Program in Cardiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: grazziotinl@gmail.com

(2) Paulo Dornelles Picon

Department of Internal Medicine, Clinicas Hospital of Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

E-mail: paulopicon@gmail.com

Address: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2.350

COMEX department, 2º floor.

Porto Alegre / Brazil

ZIP CODE: 90035-903

ABSTRACT

Introduction: Trastuzumab-related cardiotoxicity has been a major concern in clinical practice. Observational cohort studies have shown a higher incidence than that reported in clinical trials. We aim to measure in a prospective way the incidence of cardiotoxicity related to trastuzumab in a Brazilian sample of patients with early and metastatic breast cancer.

Methods: Prospective observational study conducted in three Brazilian public hospitals, which included 109 patients diagnosed with early or metastatic HER-2 positive breast cancer undergoing any trastuzumab-based regimen from February to December 2014. Baseline and treatment characteristics as well as possible risk factors were collected during patient's first interview. Cardiotoxicity was evaluated by echocardiography assessment and by signs and symptoms of heart failure.

Results: Trastuzumab-related cardiotoxicity was observed in 58 patients (53.2%), 37 diagnosed with early breast cancer and 21 with metastatic breast cancer. Signs and symptoms of heart failure led seven patients to seek emergency treatment, three patients were hospitalized, whereas one of them died due to cardiotoxicity. In total, trastuzumab was withdrawn in 34 patients, although 66% of them were able to return to trastuzumab therapy. No risk factors were significantly associated with the development of cardiotoxicity in our cohort.

Discussion: The high incidence of cardiotoxicity in this cohort endorses the fact that trastuzumab-related cardiotoxicity is a relevant adverse reaction, particularly in the metastatic setting. The monitoring of cardiac dysfunction must be highlighted in order to allow a safe and effective use of trastuzumab in this population.

Key points:

- The incidence of trastuzumab-related cardiotoxicity and the trastuzumab early discontinuation rate observed in this study were significantly higher in comparison with the results reported in randomized clinical trials and other observational studies.
- No risk factors were associated with the development of cardiotoxicity. However, it is possible that it might not be linked with a single variable, but rather a combination of several intrinsic and external factors.
- Further studies are necessary to verify whether the high incidence of trastuzumab-related cardiotoxicity and discontinuation rate could overlap its clinical benefits in this population.

INTRODUCTION

The monoclonal antibody, trastuzumab, is extensively used for treatment of metastatic and early HER-2 positive breast cancer, since it has demonstrated to have improved survival and significantly reduced the rate of disease recurrence, particularly, distant recurrence.[1, 2] However, the cardiac events related to trastuzumab-based treatment have been a major concern. In real-life settings, observational cohort studies have shown a higher incidence than those reported in clinical trials.[3-6] The cardiotoxicity associated with trastuzumab is mostly reversible, nevertheless, in some cases, it could lead to severe heart failure and death.[7]

To the best of our knowledge, no studies have measured in a prospective way the incidence of cardiotoxicity related to trastuzumab in Brazilian patients with early and metastatic HER-2 positive breast cancer.

Cardiotoxicity is manifested mainly as either asymptomatic decrease of left ventricular ejection fraction (LVEF) or as symptomatic heart failure (HF).[8] Its overall incidence among patients treated with trastuzumab in a metaanalysis of clinical trials was reported to be 7.5% (95% CI: 4.2-13.1%) and 1.9% (95% CI: 1.0-3.8%) for LVEF decrease and HF, respectively.[9] The risk factors for trastuzumab-induced cardiotoxicity were reported as concurrent chemotherapy and increasing age, and additive risk is incurred by anthracycline exposure, chest wall radiation, and pre-existing cardiac dysfunction.[10, 11]

Pharmacovigilance through observational studies of drugs that are on the market produces crucial information. Clinical trials are usually performed under favorable conditions, with few concomitant medications and with few high-risk individuals. In real-life setting these drugs are used in a far broader range of patients and circumstances.[12, 13] Therefore, the objective of this study was to measure the incidence of cardiac events related with the use of trastuzumab in a cohort of Brazilian breast cancer patients assisted by the Public Health System and to identify potential risk factors.

METHODS

A prospective observational study was conducted in three tertiary hospitals (Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital Fêmeina and Hospital de Clínicas de Porto Alegre) located in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. These hospitals are considered reference centers for treatment of

adult patients with cancer within the Brazilian public health system in the region and are known as Centers of High Complexity in Oncology (CHCO).

All consecutive women diagnosed with early or metastatic HER-2 positive breast cancer and undergoing any trastuzumab-based regimen within one of the three institutions from February 2014 to December 2014 were considered eligible. MBC patients who initiated trastuzumab before February 2014 but were still receiving trastuzumab-regimen during the follow up period were also considered eligible. Patients enrolled were observed until February 2015 through follow-up interviews and weekly electronic medical records assessments. The number of patients eligible during the study period determined the sample size.

Baseline and treatment characteristics were collected in the patient's first interview and diagnose information completed with electronic medical records. Risk factors considered for analysis were age, exposure to anthracyclines and taxanes, cumulative dose of anthracycline (CDA), hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis, family history of cardiovascular disease (CD), obesity, smoking, dyslipidemia, stroke, treatment with beta blockers (BB), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs II). Hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia were defined by patient's information and pharmacological treatment undertaken.

Cardiac events were defined as the primary outcome. The secondary outcomes were hospitalization rate, sought emergency rate and trastuzumab discontinuation due to cardiotoxicity.

Patients with HER-2 positive early breast cancer (EBC) were treated according to the standard Brazilian guideline, which indicates 17 doses of trastuzumab with a total length of approximately one year.[14] Palliative treatment was provided to patients with metastatic breast cancer (MBC) until the disease's progression or death. The loading administration dose of trastuzumab was 8 mg/kg and the maintenance dose was 6 mg/kg every three weeks.

Trastuzumab-related cardiotoxicity

Cardiac events were measured within the institutional normal range by transthoracic echocardiography and were defined as: (1) absolute reduction in LVEF of 10% from the baseline value, (2) reduction in LVEF below the level of 50% or (3) trastuzumab discontinuation without significant decrease in LVEF, due to important symptoms or signs of heart failure. The decision to

discontinue trastuzumab was made individually at the discretion of the responsible physician (oncologist or cardiologist) according to each patient's characteristics. Heart failure (HF) symptoms and signs were categorized by the New York Heart Association's (NYHA) functional classification system.[15]

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to describe demographics and baseline characteristics. Survival was assessed using Cox regression and time-to-event rates were calculated from the date of chemotherapy initiation to the onset of first cardiac event or censoring time, whichever came first. Regarding quantitative variables, age was grouped in quartiles based on commonly used values and CDA was grouped in three intervals based on median CDA values. The association between patients who experienced cardiotoxicity and risk factors was analyzed by the same method. The incidence of cardiotoxicity was measured by taking the ratio of the number of patients who experienced the event and the total number of patients included in the study. SPSS (version 18.0) was used to perform the analysis. A p value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

In the period between March and December 2014, a total of 112 patients were treated with trastuzumab in one of the three institutions. Three patients were not included: two due to the absence of neurological conditions to understand the study or sign informed consent, and one patient due to lost of follow up. The average follow-up time was 8,5 months (range of 3 to 12 months).

The remaining 109 patients had a median age of 54 years (range of 26 to 84 years), 81 patients (74.3%) received adjuvant trastuzumab while 28 (25.7%), palliative treatment. The ductal carcinoma was the most frequent histologic type, as well as negative hormonal receptors. Most patients had been through surgery and/or radiation, and received anthracycline-based regimen prior to trastuzumab, as well as taxanes. Besides anthracycline and taxanes, patients undergoing palliative treatment also received pamidronate (n=10), capecitabine (n=18), alendronate (n=4), gemcitabine (n=7), vinorelbine (n=1), lapatinib (n=1), pertuzumab (n=1) and fulvestrant (n=3) for their metastatic disease. Other baseline and treatment characteristics were described in Table 1.

Trastuzumab-related cardiotoxicity was observed in 58 patients. The incidence of cardiotoxicity was notably different between adjuvant and palliative setting, reaching 75% of patients with MBC (Table 2). Among cardiac events, absolute reduction in LVEF of 10% from the baseline value was the most frequent, while reduction in LVEF below the level of 50% and trastuzumab discontinuation without significant decrease in LVEF were less usual.

Approximately half of patients with cardiotoxicity were asymptomatic. (Table 3) However, severe HF (NYHA grade IV) occurred in three patients with early breast cancer that needed to be hospitalized, whereas one of them died due to cardiotoxicity. Moreover, seven patients sought emergency treatment due to important symptoms of HF.

In order to compare our results to other findings in the metastatic setting, cardiac events in MBC patients were also classified following Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 criteria. The overall cardiotoxicity incidence was 32.1% (n=9). Among these patients, 17.9% (n=5) experienced grade 1 cardiac toxicity (asymptomatic decrease of 20% points, with an absolute value > 50%), 7.1% (n=2) grade 2 cardiac toxicity (LVEF range, 40% to 50%) and 7.1% (n=2) symptomatic HF. Regarding the use of other palliative chemotherapy drugs, patients who developed cardiotoxicity had received capecitabine (n=15), gemcitabine (n=6), fulvestrane (n=3), pertuzumab (n=1) and lapatinib (n=1), while the ones who did not had received capecitabine (n=3), gemcitabine (n=1) and vinorelbine (n=1).

All patients with symptomatic heart failure, except one, had trastuzumab discontinued by the responsible physician. In total, trastuzumab was discontinued in 34 patients (31.2%) due to cardiotoxicity, 22 with EBC and 12 with MBC. Although early trastuzumab termination occurred in 9 patients (26.5%), most of them (n=22; 64.7%) were able to return to trastuzumab therapy and three (8.8%) are still waiting for their physician's decision. Early trastuzumab termination occurred in a mean time of 5 months after trastuzumab initiation, and patients who were able to return to treatment had a trastuzumab interruption period between 1 and 4 months. The reasons for the discontinuation of the use of trastuzumab were described in Table 4.

Cardiac events occurred at a mean time of 4.8 months (range 1 - 12 months) and 7 months (range 1 - 20 months) in the adjuvant and metastatic setting, respectively. Among patients without cardiotoxicity, the duration of trastuzumab treatment was 11.2 months (range 6 - 16 months) for adjuvant and 17 months (range 9 - 35 months) for metastatic setting. The mean LVEF at baseline was

67.7% and 66.3% in the groups with and without cardiotoxicity, respectively. During trastuzumab treatment two patients had a LVEF decrease below the absolute value of 40%.

All echocardiographic assessments were performed within the institutions at responsible physician's decision. The average time between each echocardiography in the patients without cardiotoxicity was 3.2 months (range 0 - 8 months), with a mean of 4 assessments per patient performed during treatment. While in patients with cardiotoxicity, the mean time between each echocardiography was shorter, 2,4 months (range 0 - 13 months), with a mean of 6 assessments per patient.

The association between risk factors and the development of cardiotoxicity was assessed by Cox regression.(Table 5) No risk factors were significantly associated with the development of cardiotoxicity in our cohort. Concomitant treatment of trastuzumab and taxanes could be a potential factor to increase the chance of having a cardiac event, however, the analysis did not show statistical significance.

DISCUSSION

Trastuzumab-related cardiotoxicity is a significant adverse reaction whose rates have been evaluated in real-life settings by observational studies in different countries. To the best of our knowledge, this is the first study to assess the incidence of cardiotoxicity prospectively in a Brazilian cohort and, particularly, to report results of metastatic setting.

Our findings showed a higher percentage of cardiotoxicity (45.7%) than the ones recorded in randomized clinical trials in the adjuvant setting (14% in BCIRG 006[16], 35.4% in PACS-004[17], 5.7% HERA trial[1], 18% in NCCTG N9831[18] and 8.7% NSABP-B31[19]). Such differences may be accounted for by the wider exclusion criteria used in the methodology of these trials. However, this rate is also slightly higher than that of other observational studies with the same methodologic design performed in the USA, China, Poland and France (incidence of 28.6%, 17.4%, 17% and 15%, respectively)[4, 5, 20, 21] and also than two retrospective observational studies with Brazilian EBC patients (incidence of 32.9% and 20.2%)[3, 22]. Symptomatic heart failure events (New York Heart Association [NYHA] functional class III/IV) was experienced by 6.2% of EBC patients, which was similar to the incidence observed in clinical trials (range from 1.2 to 14.2%)[1, 16-19] and also to one retrospective Brazilian study (incidence of 6.3%).[3]

The incidence of trastuzumab-related LVEF dysfunction during metastatic treatment has usually been reported higher than in adjuvant setting. The incidence of symptomatic and asymptomatic cardiac dysfunction in MBC patients was 75%, which was higher than the one reported by Slamon et al, 2001 in a phase III trial (27%) and in a United Kingdom observational study (13,1%).[2, 23] However, in the phase III trial the definition of cardiotoxicity was not clear. The incidence of symptomatic heart failure (NYHA III/IV) ranged from 2.2 to 16%[2, 24-28] and was in accordance with our findings (7,2%). Three other cohort studies in metastatic setting reported their results following the CTCAE v3.0 criteria and according to that the overall incidence of trastuzumab-related cardiotoxicity was 32.1%, which is similar to the results of MD Anderson Cancer Center cohort (28%)[29] and higher than other studies held in Italy (17.7% and 10%).[30, 31] Despite the remarkably elevated incidence of cardiotoxicity in the metastatic setting, the severity of the events seems to be low and the incidence of symptomatic HF similar to the rate reported in the adjuvant setting.

The number of MBC patients who had received capecitabine, gemcitabine and fulvestrane during their cancer treatment was higher in the group who experienced cardiotoxicity. The influence of these drugs in the development of trastuzumab-related cardiotoxicity has not been well established yet. Since trastuzumab is not available for the metastatic setting in Brazil, there is no national guideline regarding its safest chemotherapy combination.

Concerning cardiac death, in our cohort one patient died due to trastuzumab-related cardiotoxicity while undergoing adjuvant treatment, which represents an incidence of 0.9%. Only NCCTG N9831 and NSABP B-31 joint analysis reported the occurrence of patients cardiac death (n=2; 0.1%).[32]

The majority of cardiotoxicity events were observed between 4 and 5 months in the adjuvant and 7 months in metastatic setting. These results were also similar to observational cohorts findings.[22]

In the present study, no risk factor was significantly associated with the development of cardiotoxicity. It might seem unexpected, as the presence of risk factors is considered a predictor for the development of cardiotoxicity. However, the association of risk factors with trastuzumab-related cardiotoxicity is not fully explained. Different results were obtained by clinical trials; for instance, excess weight and obesity were considered risk factors in HERA trial, while in NSABP B-31 and NCTTG N9831 joint analysis, age \geq 50 years and requirement for hypertension medications were

associated to the development of cardiotoxicity during trastuzumab treatment.[1, 32] Observational studies also presented distinct risk factors such as cumulative doses of anthracyclines, history of coronary artery disease and baseline diastolic function.[5, 21] Nevertheless, in the prospective study performed in Poland and in Brazilian retrospective studies no risk factor was associated with the development of trastuzumab-related cardiotoxicity.[3, 4, 22]

It is noteworthy that all Brazilian cohorts seem to have a higher incidence of cardiotoxicity than studies performed in other countries despite their similar incidence of comorbidities. One point which might be considered is that genetic variants could also play a role in the development of cardiotoxicity in breast cancer patients. Three out of 5 studies found an association between HER-2 Ile655Val polymorphisms and trastuzumab-induced cardiotoxicity.[33] Therefore, it is possible that the incidence of cardiotoxicity might not be associated with a single variable, but rather a combination of several intrinsic and external factors.

Trastuzumab was discontinued because of cardiotoxicity in 34 out of 109 patients (31.2 percent). This rate is higher than the ones reported in clinical trials (range 4.2 to 17%) and observational studies (range 2 to 20.5%). Since the decision of trastuzumab discontinuation was made only at physician discretion and did not follow any guidelines, there might have been a lack of homogeneity concerning to why and when to interrupt the treatment, which could have justified the high rate of discontinuity.

Although, cardiotoxicity was reversible in approximately 65% of patients who were able to be retreated with trastuzumab, while 26% had early trastuzumab termination at an average time of 5 months of treatment. These findings indicate that patients may have limited optimal benefit from trastuzumab therapy given the evidence that 6-month trastuzumab treatment is inferior to 1-year treatment.[34] Besides, no published studies have measured whether the discontinuation of trastuzumab, even temporarily, could deteriorate its efficacy in outcomes as progression-free survival and overall survival.

Another concern is regarding to later effects of cardiotoxicity development since it was reported that women who experienced cardiotoxicity between the first trastuzumab therapy and 45 days before the last trastuzumab therapy had a poorer survival rate compared with patients who never experienced cardiotoxicity throughout their trastuzumab course.[35] Further evidences are necessary

to elucidate whether the development of cardiotoxicity and, consequently, the discontinuation of trastuzumab could affect the benefits achieved with trastuzumab therapy in the long term.

Another exhaustively discussed issue is that the optimum mode for cardiac monitoring is unclear. Transthoracic echocardiography has been frequently used to evaluate cardiac function in observational studies, however there is a considerable inter-study and inter-operator variability. This variability could be observed in a LFEV assessment study which reported that a >10% change in LVEF is found in up to 25% of studies when scanned in two occasions a week apart, without any true clinical change.[36] Despite these uncertainties, currently, transthoracic echocardiography was the only assessment recommended by Brazilian guidelines to monitor cardiac function.

This study has several limitations, such as its small sample size and short follow-up. Lack of association between risk factors and development of cardiotoxicity might be the result of the limited sample size of this analysis. Since trastuzumab is not approved for metastatic treatment in the Brazilian public health system, the use of trastuzumab is only available through legal request. In all of our state, less than 50 MBC patients are allowed to be treated with trastuzumab, so despite the small number, our study has included a major portion of metastatic patients under trastuzumab treatment.

The high incidence of cardiotoxicity and trastuzumab discontinuation rate in this cohort endorses the fact that trastuzumab-related cardiotoxicity should be a major concern in daily practice, particularly in the metastatic setting. At this point, LVEF monitoring at baseline and every 3-4 months during trastuzumab treatment and clinical evaluation for symptoms and signs of heart failure must be highlighted, as well as patient education regarding possible alarming symptoms and signs.

Several additional tools to predict the occurrence of cardiotoxicity, such as advanced imaging techniques, serum biomarkers and genetic evaluations, should be considered to be implemented in clinical practice aiming early detection and risk stratification. In addition, researches regarding optimal treatment duration, the benefit of treatment after disease progression, combinations with additional anti-HER-2 targeting agents, health care costs and innovations in the use of trastuzumab will help to balance the benefits and the damage of trastuzumab-regimen therapies.

In conclusion, further studies with larger Brazilian samples and longer follow up period are necessary to provide a thorough knowledge of this adverse reaction and its risk factors, in order to verify whether the high incidence of trastuzumab-related cardiotoxicity and discontinuation rate could overlap its clinical benefits in this population.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge Ms. Camilla Corá for translation assistance.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Funding

This study was funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

Conflict of interest:

Luiza Raquel Grazziotin and Paulo Dornelles Picon declare to have no conflicts of interest that are relevant to the content of this study.

Ethical approval

Ethical approval was obtained by the Ethics Research Committee of all three institutions and written informed consent was signed by all the participants included in this study. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

REFERENCES

1. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
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 Mar 15;344(11):783-92.

3. Ayres LR, de Almeida Campos MS, de Oliveira Gozzo T, Martinez EZ, Ungari AQ, de Andrade JM, et al. Trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients attended in a tertiary hospital. *Int J Clin Pharm*. 2015 Apr;37(2):365-72.
4. Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A, Gawor Z, Potemski P, Banach M. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 - a prospective study. *Arch Med Sci*. 2012 May 9;8(2):227-35.
5. Xue J, Jiang Z, Qi F, Lv S, Zhang S, Wang T, et al. Risk of trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer patients: a prospective observational study. *J Breast Cancer*. 2014 Dec;17(4):363-9.
6. Dent S, Hopkins S, Graham N, Johnson C, Law A, Campbell M, et al. The experience of a multidisciplinary clinic in the management of early-stage breast cancer patients receiving trastuzumab therapy: an observational study. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:135819.
7. Verma S, Ewer MS. Is cardiotoxicity being adequately assessed in current trials of cytotoxic and targeted agents in breast cancer? *Ann Oncol*. 2011 May;22(5):1011-8.
8. Chien AJ, Rugo HS. The cardiac safety of trastuzumab in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Mar;9(2):335-46.
9. 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 Jun;37(4):312-20.
10. Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Nov;21(11):2153-60.
11. Routledge HC, Rea DW, Steeds RP. Monitoring the introduction of new drugs--Herceptin to cardiotoxicity. *Clin Med*. 2006 Sep-Oct;6(5):478-81.

12. Montastruc JL, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. Pharmacovigilance for evaluating adverse drug reactions: value, organization, and methods. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):629-32.
13. Corrigan OP. A risky business: the detection of adverse drug reactions in clinical trials and post-marketing exercises. *Soc Sci Med*. 2002 Aug;55(3):497-507.
14. Brazil. Ministry of Health. *Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines in Oncology*. Brasília - DF: Ministry of Health; 2014.
15. New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th edition ed. Boston, MA: Little Brown; 1994.
16. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273-83.
17. Spielmann M, Roche H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6129-34.
18. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4491-7.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
20. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Liang H, Berg RL, Doi SA. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(1):291-8.
21. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A, et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130(3):845-54.

22. da Fonseca LG, de Melo Gagliato D, Takahashi TK, Mak MP, Barroso-Sousa R, Testa L, et al. Cardiac safety of (neo)adjuvant trastuzumab in the community setting: a single-center experience. *Breast Care (Basel)*. 2014 Apr;9(4):255-60.
23. Naumann D, Rusius V, Margiotta C, Nevill A, Carmichael A, Rea D, et al. Factors predicting trastuzumab-related cardiotoxicity in a real-world population of women with HER2+ breast cancer. *Anticancer Res*. 2013 Apr;33(4):1717-20.
24. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(1):127-36.
25. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
26. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):719-26.
27. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2639-48.
28. Gori S, Colozza M, Mosconi AM, Franceschi E, Basurto C, Cherubini R, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jan 12;90(1):36-40.
29. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4107-15.

30. Pistilli B, Marcellusi A, Latini L, Accardi R, Ferretti B, Benedetti G. Cardiotoxicity Related to Long-Term Trastuzumab Therapy in Metastatic Breast Cancer: The Potential Role of Treatment Duration and Cardiac Risk Factors. *Breast J.* 2015 May;21(3):318-21.
31. Adamo V, Franchina T, Adamo B, Ferraro G, Rossello R, Maugeri Sacca M, et al. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi11-5.
32. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Jr., et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
33. Ng T, Chan M, Khor CC, Ho HK, Chan A. The genetic variants underlying breast cancer treatment-induced chronic and late toxicities: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014 Dec;40(10):1199-214.
34. 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 Jul;14(8):741-8.
35. Wang SY, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jul;146(2):411-9.
36. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, Johnson KM, Lynch PJ, Natale D, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol.* 1996 Apr 15;77(10):843-50.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Baseline and treatment characteristics of the study population.

	Patients	
	N = 109	%
Median age (years)	53.9	(r: 26 – 84)
Median BMI	27.8	(r: 17.6 – 47.4)
Median CDA (mg/m ²)	240	(r: 0 – 300)
Disease stage		
I	11	10.1%
II	37	33.9%
III	33	30.3%
IV	28	25.7%
Histology		
Ductal	104	95.4%
Lobular	5	4.6%
Receptor status		
ER+PR+	35	32.1%
ER+PR-	5	4.6%
ER-PR+	11	10.1%
ER-PR-	58	53.2%
Type of surgery		
Mastectomy	49	45%
Setorectomy	40	36.6%
Oncoplastic surgery	10	9.2%
None	10	9.2%
Radiation	75	68.8%
Hormone therapy		
Tamoxifen	35	32.1%
Anastrozole, letrozole	8	7.3%
None	66	61.6%
Trastuzumab-based regimen		
Trastuzumab alone	4	3.7%
Plus anthracyclines	8	7.3%
Plus taxanes	8	7.3%
Plus anthracyclines and taxanes	89	81.7%

* BMI: Body mass index; CDA: Cumulative dose of anthracycline.

Table 2. Incidence of trastuzumab-related cardiotoxicity.

	All patients (N=109)		EBC patients (N=81)		MBC patients (N=28)	
	N	%	N	%	N	%
Cardiotoxicity events	58	53.2	37	45.7	21	75
(1) LVEF decrease > 10% of baseline	42	38.5	26	32.1	16	57.2
(2) LVEF decrease > 15% of baseline	20	18.3	13	16	7	25
(3) LVEF < 50%	10	9.2	8	9.9	2	7.1
(4) Interruption without LVEF decrease	6	5.5	3	3.7	3	10.7
Death	1	0.9	1	1.2	0	-

* LVEF: Left ventricular ejection fraction; EBC: Early breast cancer; MBC: Metastatic breast cancer.

Table 3. Symptoms and signs of heart failure according to New York Heart Association criteria.

Heart failure symptoms and signs	All patients (N=109)		EBC patients (N=81)		MBC patients (N=28)	
	N	%	N	%	N	%
No symptoms	32	29.4	24	29.6	8	28.6
I	8	7.3	4	4.9	4	14.3
II	11	10.1	4	4.9	7	25
III	4	3.7	3	3.7	1	3.6
IV	3	2.8	2	2.5	1	3.6

* EBC: Early breast cancer; MBC: Metastatic breast cancer.

Table 4. Reasons for trastuzumab discontinuation.

Reasons for trastuzumab discontinuation	Patients (N=34)	
	N	%
LVEF decrease with HF symptoms	18	52.9
LVEF decrease without HF symptoms	10	29.4
HF symptoms without LVEF decrease	6	17.5

*LVEF: Left ventricular ejection fraction; HF: Heart failure.

Table 5. Univariate analysis of risk factors and cardiotoxic events assessed by COX regression.

Risk Factors	Patients without cardiotoxicity		Patients with cardiotoxicity		HR (95% CI)	p Value
	n=51	(%)	n=58	(%)		
Age						
<35	2	(3.9)	5	(8.6)	-	0.546
36-50	18	(35.3)	17	(28.8)	0.597 (0.219 – 1.627)	0.313
51-65	26	(51)	34	(58.6)	0.386 (0.074 – 2.009)	0.258
>66	5	(9.8)	2	(3.4)	0.784 (0.303 – 2.023)	0.614
Type of treatment						
Adjuvant	44	(86.3)	37	(63.8)	1.446 (0.828 – 2.525)	0.195
Palliative	7	(13.7)	21	(36.2)		
Hypertension	20	(39.2)	23	(39.7)	0.916 (0.536 – 1.563)	0.747
Diabetes mellitus	6	(11.8)	5	(8.6)	0.891 (0.355 – 2.237)	0.806
Atherosclerosis	6	(11.8)	8	(13.8)	1.223 (0.578 – 2.586)	0.599
Dyslipidemia	7	(13.7)	10	(17.2)	1.474 (0.742 – 2.929)	0.268
Stroke	1	(2)	1	(1.7)	1.742 (0.240 – 12.636)	0.583
Family history of CD	30	(58.8)	37	(63.8)	1.147 (0.669 – 1.966)	0.619
Obesity (BMI>30)	16	(31.4)	15	(25.9)	1.032 (0.570 – 1.866)	0.918
Smoking	17	(33.3)	17	(29.3)	1.118 (0.633 – 1.974)	0.700
Use of BB	11	(21.6)	6	(10.3)	0.703 (0.301 – 1.642)	0.415
Use of ACE inhibitors	8	(15.7)	5	(8.6)	0.695 (0.277 – 1.742)	0.437
Use of ARBs II	5	(9.8)	6	(10.3)	0.679 (0.271 – 1.702)	0.409
CDA						
0 mg/m ²	5	(9.8)	9	(15.5)	-	0.383
1 – 240 mg/m ²	45	(88.2)	44	(75.9)	0.938 (0.440 – 1.995)	0.867
>240mg/m ²	1	(2.0)	5	(8.6)	1.810 (0.590 – 5.553)	0.300
Trastuzumab-regimen						
Only trastuzumab	3	(5.9)	1	(1.7)	-	0.373
Plus anthracycline	2	(3.9)	7	(12.1)	0.420 (0.058 – 3.054)	0.392
Plus taxane	2	(3.9)	6	(10.3)	1.461 (0.620 – 3.444)	0.387
Plus anthracycline and taxane	44	(86.3)	44	(75.9)	1.769 (0.748 – 4.186)	0.194
Concomitant trastuzumab + taxanes	18	(35.3)	31	(53.4)	1.550 (0.920 – 2.612)	0.100

* CD: cardiovascular disease; BMI: Body mass index; BB: Beta blockers; ACE inhibitors: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs II: Angiotensin II receptor blockers; CDA: Cumulative dose of anthracycline.

5. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo acompanhou prospectivamente 109 pacientes com câncer de mama inicial e metastático HER-2 positivo em uso do medicamento trastuzumabe em três hospitais públicos de grande porte em Porto Alegre – RS, com o objetivo de avaliar a cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe e identificar potenciais fatores de risco.

Como principais resultados foi encontrada uma alta incidência de cardiotoxicidade nesta coorte, na qual 53,2% dos pacientes apresentaram eventos de cardiotoxicidade. Ao analisar os subgrupos segundo o estágio da doença (inicial ou metastática), a incidência foi de 45,7% e 75%, respectivamente. Durante o período de observação, a terapia com trastuzumabe foi interrompida em 34 pacientes, e em mais da metade dos casos, a disfunção cardíaca pode ser revertida e os pacientes retornaram ao tratamento. Sintomas e sinais de insuficiência cardíaca foram a razão de sete pacientes buscarem atendimento na emergência hospitalar e a hospitalização de três deles. Além disso, foi registrado um caso de óbito devido à cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe. Por fim, nenhum fator de risco foi significativamente associado ao desenvolvimento de cardiotoxicidade pela análise de regressão de COX.

A elevada incidência de cardiotoxicidade nesta coorte reitera o fato de que a cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe é uma reação adversa relevante, particularmente no câncer de mama metastático. Devido a isso, o monitoramento cardíaco constante de todos os pacientes em tratamento deve ser ressaltado na prática clínica diária.

Várias ferramentas adicionais, tais como técnicas de imagem avançadas, marcadores biológicos e avaliações genéticas, devem ser consideradas para futura implementação na prática clínica visando a detecção precoce e estratificação de risco. Além disso, as pesquisas sobre a duração do tratamento, o benefício do uso do trastuzumabe após a progressão da doença no câncer de mama metastático, combinações com outras terapias anti-HER-2, avaliações econômicas destas tecnologias e inovações no uso de trastuzumabe irão ajudar a equilibrar os benefícios e os danos do tratamento com trastuzumabe.

Em conclusão, novos estudos com maior número de pacientes brasileiros são necessários para fornecer um conhecimento profundo sobre a cardiotoxicidade associada ao trastuzumabe e seus fatores de risco, a fim de permitir uma utilização segura e eficaz deste medicamento nesta população.

6. ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

ANEXO 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) – Grupo Hospitalar Conceição

ANEXO 3 – Fichas de coleta de dados

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa de cunho acadêmico do Mestrado de Ciência da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, intitulada: **“FARMACOVIGILÂNCIA ATIVA DO TRASTUZUMABE EM COORTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM PORTO ALEGRE”**, que tem como objetivo principal coletar dados sobre as reações adversas que ocorrem em pacientes com câncer de mama que utilizam o medicamento trastuzumabe.

Para alcançar os objetivos do estudo o farmacêutico realizara entrevistas com você, com duração aproximada de 5 minutos e quatro perguntas pré-estabelecidas. As entrevistas serão realizadas nos respectivos locais de aplicação do trastuzumabe (ambulatório ou unidade de internação) imediatamente após as infusões com intervalo de 3 meses. Os dados de identificação serão confidenciais e os nomes reservados.

Considerando que o trastuzumabe é um medicamento que passou a ser fornecido recentemente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a sua participação neste estudo estará contribuindo para o conhecimento do uso do trastuzumabe, e logo, ajudando futuros pacientes. Não há potenciais riscos conhecidos para a sua participação no estudo, entretanto, poderão ocorrer possíveis desconfortos em decorrência das questões abordadas ou da realização das entrevistas.

A pesquisa está sendo realizada pela Farmacêutica Luiza Raquel Grazziotin Lago e orientada pelo Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon.

Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pelo(a) pesquisador(a) principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 466/12).

EU _____ recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo.

Declaro que também fui informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa.
- De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado a mim. Bem como, que a minha participação esta isenta de qualquer custo.
- Da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa.
- Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com os pesquisadores: Luiza R. Grazziotin Lago ou Dr. Paulo Dornelles Picon, email: pesquisa.trastuzumabe@gmail.com, telefone: (51) 3359-8752; endereço: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2.350, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre.
- **Também que, se houverem dúvidas, poderei entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa do CEP, localizada na Ramiro Barcelos, 2.350, 2º andar, sala 2227, com horário de atendimento das 8h às 17h. Fone/Fax: 51 3359-7640.**

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com a pesquisadora.

Porto Alegre, ____, de _____ de 20__.

Assinatura do entrevistado

Assinatura da pesquisadora

Nome:

Nome da pesquisadora:

Caso o paciente for analfabeto ou esteja incapacitado de se comunicar:

Paciente: _____ Registro: _____

Este formulário foi lido para _____ (nome do paciente ou cuidador) em ___/___/___ (data) pela(o) _____ enquanto eu estava presente.

Assinatura da Testemunha

Nome: _____

Data: ___/___/___

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa de cunho acadêmico do Curso Mestrado de Ciência da Saúde Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul intitulada **“FARMACOVIGILÂNCIA ATIVA DO TRASTUZUMABE EM COORTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM PORTO ALEGRE”**, que tem como objetivo principal coletar dados sobre as reações adversas graves que ocorrem em pacientes com câncer de mama que utilizam o medicamento trastuzumabe.

O trabalho está sendo realizado pela farmacêutica Luiza Raquel Grazziotin Lago e sob a supervisão e orientação do Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon.

Para alcançar os objetivos do estudo será realizada uma entrevista individual, com duração aproximada de 20 minutos, na qual você irá responder 30 perguntas pré-estabelecidas e entrevistas sucessivas a cada 3 meses com duração de aproximadamente 10 minutos.

O tema escolhido se justifica considerando que o trastuzumabe é um medicamento que passou a ser fornecido recentemente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e seu perfil de segurança na população brasileira ainda não está estabelecido, por isso a sua participação neste estudo estará contribuindo para o conhecimento do uso do trastuzumabe, e logo, ajudando futuros pacientes. Não há potenciais riscos conhecidos para a sua participação no estudo, entretanto, poderão ocorrer possíveis desconfortos em decorrência das questões abordadas ou da realização das entrevistas.

Esta terapia tem como principais riscos a ocorrência de disfunção cardíaca, reações relacionadas à infusão e reações pulmonares.

Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pelo(a) pesquisador(a) principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 466/12). Os dados de identificação serão confidenciais e os nomes reservados.

EU _____ recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo.

Declaro que também fui informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa.
- De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado a mim.
- Da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa.
- Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com os pesquisadores: Farm. Luiza R. Grazziotin Lago ou Dr. Paulo Dornelles Picon, email: pesquisa.trastuzumabe@gmail.com, telefone: (51) 3359-8752; endereço: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos, 2.350, Bairro Santa Cecília, Porto Alegre.
- **Também que, se houverem dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com Daniel Demétrio Faustino da Silva, Coordenador-geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC pelo telefone 3357-2407, endereço Av. Francisco Trein 596, 3º andar, Bloco H, sala 11, das 09h às 12h e das 14h:30min às 17h.**

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com a pesquisadora.

Porto Alegre, ____, de _____ de 20__.

Assinatura do entrevistado

Assinatura da pesquisadora

Nome:

Nome da pesquisadora:

Este formulário foi lido para _____ (nome do paciente) em ____/____/____ pelo(a) pesquisador(a) _____ enquanto eu estava presente.

Assinatura da Testemunha

Nome: _____

Data: ____/____/____

ANEXO 3

DATA: __/__/__

HOSPITAL: 1-HCPA 2-HNSC 3-HFEUNIDADE: 1- Ambulatório 2-Internação**DADOS DO PACIENTE**

Nome: _____ Registro: _____

Nº: _____

Data de nascimento: __/__/__ Naturalidade: _____

Origem étnica: 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 6- Sem declaração**CONTATO**

Tel.residencial: (____)_____

Celular: (____)_____

Responsável: _____

Tel. Responsável: (____)_____/_____

Endereço: _____

CEP: _____

Cidade (atual residência): _____

E-mail: _____

COMPORTAMENTO E ESTILO DE VIDA ATUAL

Tabaco	Álcool	Cafeína	Esporte
<input type="checkbox"/> 1- Não fuma	<input type="checkbox"/> 1- Não consome	<input type="checkbox"/> 1- Não consome	<input type="checkbox"/> 1- Não pratica
<input type="checkbox"/> 2- 0-10 cigarros/dia	<input type="checkbox"/> 2- < 2 copos/semana	<input type="checkbox"/> 2- < 2 copos/dia	<input type="checkbox"/> 2- 1 vez/quizena
<input type="checkbox"/> 3- 10-20 cigarros/dia	<input type="checkbox"/> 3- 2-6 copos/semana	<input type="checkbox"/> 3- 2-6 copos/dia	<input type="checkbox"/> 3- 1 vez/ semana
<input type="checkbox"/> 4- > 1 carteira/dia	<input type="checkbox"/> 4- > 6 copos/semana	<input type="checkbox"/> 4- > 6 copos/dia	<input type="checkbox"/> 4- 2-3 vezes/semana
<input type="checkbox"/> 5- História anterior de uso	<input type="checkbox"/> 5- História anterior de uso	<input type="checkbox"/> 5- História anterior de uso	<input type="checkbox"/> 5- Diariamente
Tipo: _____	Tipo: _____	Tipo: _____	Tipo: _____

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

	1-SIM	2-NÃO	3-IGNORADO	
Obesidade IMC > 30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peso:_____kg
Hipertensão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Altura:_____cm
Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Doença arterial coronariana Colesterol: _____
 Diabetes mellitus HDL: _____
 Dislipidemia
 Antecedente familiar de doença cardiovascular

Eventos cardiovasculares:

AVC
 Infarto agudo do miocárdio
 Insuficiência cardíaca
 Outras cardiopatias
 Reações adversas
 cardiovasculares com outros
 quimioterápicos

OUTRAS COMORBIDADES

1. _____ CID: _____ Ano: _____
 2. _____ CID: _____ Ano: _____
 3. _____ CID: _____ Ano: _____
 4. _____ CID: _____ Ano: _____

CÂNCER DE MAMA

Diagnóstico: _____

CID: _____

Data do diagnóstico: __/__/__

Estadiamento: 0 I IIA IIB

IIIA IIIB IIIC IV Ignorado

Status do receptor: ER (estrogenio) positivo

PR (progesterona) positivo

Ignorado

Intensidade HER-2 1- 3+ 2- 2+ 3- Ignorado

Status do linfonodo: Positivo Negativo Ignorado

Metástases: Sim Não

Local: _____

HISTÓRICO DE TRATAMENTOS

1. Tratamento neoadjuvante: 1- Sim 2- Não 3- Ignorado

Protocolo: _____ Número de sessões: ____ Início: __/__/__ Final: __/__/__

2. Cirurgia: 1- Mastectomia 2- Setorectomia 3- Conservação da mama 4- Não 5- Ignorado

6- Outro: _____ Data: __/__/____

3. Radioterapia: 1- Sim 2- Não 3- Ignorado N° de sessões: _____ Início: __/__/____ Final: __/__/____

4. Quimioterapia adjuvante prévia 1- Sim 2- Não 3- Ignorado

Uso prévio de antraciclinas (doxorrubicina, epirrubicina): 1- Sim 2- Não 3- Ignorado

Uso prévio de taxanos (paclitaxel, docetaxel): 1- Sim 2- Não 3- Ignorado

Data início	Data final	Quimioterápicos	Ciclos / Meses	Razão para descontinuação do tratamento	Instituição
				<input type="checkbox"/> Intolerância Término <input type="checkbox"/> Falha <input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/> Intolerância Término <input type="checkbox"/> Falha <input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/> Intolerância Término <input type="checkbox"/> Falha <input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/> Intolerância Término <input type="checkbox"/> Falha <input type="checkbox"/>	

5. Internações anteriores por motivos oncológicos: 1- Sim 2- Não 3- Ignorado

6. Reações adversas graves a medicamentos oncológicos: 1- Sim 2- Não 3- Ignorado

TRATAMENTO ATUAL

Data início: __/__/____

Ciclo: _____

Protocolo: _____

1. Terapia endócrino adjuvante: 1- Tamoxifeno 2- Inibidor aromatase (Anastrozol, Letrozol) 3- Supressor função-ovariana 4- Nenhum

2. Objetivo terapêutico: 1- Neoadjuvante 2- Adjuvante 3- Paliativo

Se paciente já iniciou o tratamento com trastuzumabe antes da data da entrevista:

3. Diminuição da FEVE: 1-Sim (Ficha 3) 2- Não

4. Insuficiência cardíaca: 1-Sim (Ficha 3) 2- Não

5. Necessitou procurar a emergência durante o tratamento: 1-Sim (Ficha 3) 2- Não

6. Necessitou internação durante o tratamento: 1-Sim (Ficha 3) 2- Não

7. Interrompeu o tratamento com trastuzumabe: 1-Sim 2- Não

Em Razão de: 1-Cardiotoxicidade 2- Reações adversas 3- Outras Número de dias: _____

MEDICAMENTOS ATUAIS

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril, lisinopril)

Bloqueadores do receptor de angiotensina II (losartana, valsartana)

Betabloqueadores (carvedilol, metoprolol)

Hipoglicemiantes

