

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO DE TDM1 COM
RADIOTERAPIA DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTE COM
CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO HER2-POSITIVO: RELATO DE CASO
E REVISÃO DE LITERATURA**

*Giuliano Santos Borges*¹, Rodrigo Kraft Rovere², Stéphanie Mereniuk Kappel Dias³,
Fernando Henrique Chong⁴, Mayara dos Santos Morais⁵.*

- 1. Oncologista clínico – Novos Tratamentos Litoral (Clínica de Neoplasias Litoral). Itajaí, Santa Catarina. CRM-SC 11867**
- 2. Oncologista Clínico – Médico Hospital Santo Antônio. Blumenau, Santa Catarina. CRM-SC 15751**
- 3. Clínico geral – Médica da Prefeitura Municipal de Balneário Camboriú, Santa Catarina. CRM-SC 21977**
- 4. Clínico geral. CRM-SC 21967**
- 5. Clínico geral – Médica da Prefeitura Municipal de Apiúna, Santa Catarina. CRM-SC 21955**

* Autor para correspondência:
Email: giuliano_borges@yahoo.com.br
Fone/fax: (047) 3348.5093 / 3046.0057

Instituição

Centro de Novos Tratamentos Itajaí

Clínica de Neoplasias Litoral

Rua Aderbal Ramos da Silva, número 148, CEP 88301-220, Itajaí – SC;

Fone/fax: (047) 3348.5093 / 3046.0057

Resumo

Aproximadamente 35% dos pacientes com câncer de mama HER2 confirmado progridem com metástase para o sistema nervoso central (SNC). A radioterapia de cérebro total é considerada tratamento padrão para esses casos, porém estudos tem demonstrado que algumas drogas quimioterápicas podem ser utilizadas durante a radioterapia sem potencializar de forma significativa sua toxicidade. No presente artigo, relatamos o caso de paciente com câncer de mama HER2-positivo que apresentou progressão de doença isolada em SNC, a qual seguiu durante o período de tratamento em uso de TDM1 concomitante à radioterapia do SNC sem toxicidade reconhecida da combinação e mantendo doença controlada. A partir de revisão da literatura sobre o uso de radioterapia e quimioterapia com TDM1 para o tratamento de metástases cerebrais em câncer de mama HER2-positivo, descrevemos a eficácia e tolerância da realização de tais tratamentos concomitantemente.

SEGURANÇA E EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO DE TDM1 COM RADIOTERAPIA DE CÉREBRO TOTAL EM PACIENTE PORTADORA DE CÂNCER DE MAMA METASTÁTICO HER2-POSITIVO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Introdução

O câncer de mama é uma das neoplasias mais frequentes nos países ocidentais e uma das principais causas de morte entre as mulheres, sendo a mais importante entre as mulheres dos 40 aos 59 anos [1]. Do total de casos de neoplasia mamária, 15 a 20% são HER2 positivo [2].

De forma geral, entre as pacientes com câncer de mama, aproximadamente 25% progridem com metástases em Sistema Nervoso Central (SNC) [3]. Entretanto, entre aquelas com HER2 confirmado, esse número chega a 37,3% [4]. O manejo de lesões cerebrais metastáticas é multimodal e depende de uma série de fatores como idade, estado geral do paciente, tempo de sobrevida, sintomatologia apresentada, intensidade do acometimento cerebral (número, dimensão e localização das lesões), status da doença sistêmica, além da preferência do doente. Apesar da cirurgia e radiocirurgia serem opções de tratamento para um pequeno número de lesões, a radioterapia de cérebro total continua sendo padrão quando a doença é multifocal. Independente do manejo adotado, o objetivo maior do tratamento é preservar ao máximo o status neurológico do paciente, propiciando assim melhora no bem-estar geral e aumento da sobrevida [3; 5].

Sabe-se que a barreira hematoencefálica limita a penetração dos agentes anti-neoplásicos no sistema nervoso central. Entretanto, o verdadeiro funcionamento deste sistema na doença metastática não é completamente conhecido, visto a capacidade destas lesões de captarem contraste em exames de imagem, sugerindo uma quebra desta barreira [6]. Conseqüentemente, o uso de agentes sistêmicos tem demonstrado respostas intracranianas em tumores quimiossensíveis, assim como podem potencializar os efeitos da radioterapia em tumores mais resistentes [3].

Neste trabalho, descrevemos a eficácia e tolerância do tratamento de uma paciente com câncer de mama HER2-positivo com metástases no SNC submetida a radioterapia de cérebro total simultaneamente a terapia sistêmica com Trastuzumabe Emtansine (TDM1).

Relato de Caso

Paciente do sexo feminino, 62 anos, leucoderma, com diagnóstico de carcinoma de mama, submetida a mastectomia radical modificada esquerda e linfadenectomia axilar, com posterior realização de reconstrução mamária com prótese.

Estudo anatomopatológico evidenciou carcinoma ductal invasivo em mama esquerda, de 2 cm, presença de micrometástases em um linfonodo, positividade para receptores de estrógeno e progesterona e escore 3 + para o produto do oncogene HER2. O estadiamento patológico observado foi pT1cpN1miM0.

Foi realizada quimioterapia com 4 ciclos de 60 mg/m² de adriamicina e 600 mg/m² de ciclofosfamida em um período de dois meses. Posteriormente, foi iniciado trastuzumabe e paclitaxel, porém a paciente realizou apenas 2 ciclos, interrompendo por reação alérgica ao taxano. Seguiu em uso de trastuzumabe e tamoxifeno por um ano.

Devido a dor óssea 7 meses após início do tratamento, foi solicitada cintilografia óssea, que revelou aumento da atividade osteoblástica na coluna dorsal em T6 e T7.

Tomografias computadorizadas de tórax, abdome, pelve e coluna torácica, mostraram micronódulos pulmonares e lesão lítica com componente de partes moles acometendo o pedículo e elementos do arco posterior de T6, compatível com implante neoplásico.

Paciente evoluiu com quadro compatível com compressão medular. Ressonâncias magnéticas (RNMs) de coluna cervical e torácica mostraram implantes secundários em T6 e ao nível de C3 a C5, com componentes de partes moles projetados no espaço epidural, reduzindo a amplitude do canal vertebral e comprimindo discretamente a medula nessa região.

O estudo anatomopatológico de lesão óssea confirmou adenocarcinoma metastático em tecido ósseo. A análise imuno-histoquímica indicou mama como provável sítio de origem, com receptores de estrogênio positivos e escore 3 + para o produto do oncogene HER2.

Iniciou então tratamento com radioterapia e fulvestranto associado a ácido zoledrônico, com uso mantido por 4 meses.

Com a progressão clínica, evidenciada por aumento da intensidade da dor, foi iniciado docetaxel semanal e, após, foram instituídos capecitabina e lapatinib em um período de um mês, entretanto sem melhora do quadro.

Foi encaminhada para o protocolo NCT01419197, um estudo randomizado, multicêntrico, com 2 braços, fase III, aberto (TH3RESA), que avaliou a eficácia e segurança do T-DM1 em comparação com outros tratamentos em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou localmente avançado/recorrente. A paciente em questão foi randomizada para o grupo que iria realizar terapia com TDM1.

Iniciou então ciclos de quimioterapia com TDM1 a cada 21 dias. Nas consultas que se seguiram e ao longo dos ciclos permaneceu com dores ósseas inalteradas e em uso de morfina.

Durante o tratamento com TDM1, foram realizados exames de imagem para controle a cada 6 semanas. Desde a 12ª semana de tratamento no protocolo, tomografias computadorizadas de tórax, abdome e coluna mostraram resposta parcial, com desaparecimento dos implantes pulmonares, somente permanecendo as lesões ósseas. Não houve evidência de progressão da doença.

Foram realizados, ainda, ecodopplercardiogramas a cada 3 meses, que demonstraram ausência de toxicidade cardíaca no tratamento com TDM1.

No ciclo 1 apresentou enjoos leves, possivelmente relacionados à terapia com TDM1, que foram tratados com bromoprida 10 mg VO 3x ao dia.

No ciclo 4 teve sinais de neuropatia moderada, possivelmente relacionada ao TDM1, sendo iniciado Lyrica 75 mg VO ao dia para tratamento dessa condição.

Onze meses após início de terapia com TDM1 teve episódio de convulsão. Foi realizada RNM de crânio, que evidenciou progressão isolada em SNC. O quadro foi discutido com o time do estudo e optou-se por seguir o tratamento com TDM1, já que a paciente apresentava doença fora do SNC controlada. Então, foi iniciada radioterapia de cérebro total, aplicada em sistema nervoso central, na dose de 3Gy/dia, concomitante ao tratamento com TDM1. Foi instituído uso de hidantal 10 mg VO 3x ao dia para controle do quadro convulsivo.

Após um seguimento de 6 meses, observou-se que a paciente teve boa tolerância à radioterapia, não tendo sido observadas reações adversas ou toxicidade clinicamente significativa. Realizou RNM de controle que mostrou ausência de progressão em SNC. Demais exames de imagem continuaram com resposta parcial fora do SNC. Não apresentou sequelas após o tratamento.

Esse caso sugere que em paciente com progressão isolada de doença metastática em SNC uma opção de tratamento seria a realização de radioterapia concomitante ao

tratamento com TDM1, já que não foi demonstrada toxicidade significativa e houve controle da progressão da doença.

Discussão

As metástases cerebrais são a forma mais comum de neoplasia intracraniana, estando presentes em até 25% de todos os pacientes com câncer avançado. No câncer de mama, a incidência é de aproximadamente 25%, sendo o segundo mais comum a evoluir com metástases em sistema nervoso central, atrás apenas das neoplasias pulmonares. A positividade para HER-2 é reconhecida como fator de risco para metástases cerebrais em pacientes com câncer de mama, aumentando a incidência de tais metástases para 37,3% [3; 4; 7; 8].

Devido à acurácia e sensibilidade dos métodos diagnósticos atuais, tem-se percebido um aumento de número de casos de metástases por câncer de mama. Entre os principais sítios de metástase de câncer de mama encontra-se o SNC, sendo o parênquima a porção mais afetada, seguido pelo cerebelo e tronco encefálico. A região supratentorial é mais afetada que a infratentorial, com predileção por zonas perivasculares e junções entre matéria branca e cinzenta. As lesões de metástases localizadas em região infratentorial geralmente advêm de malignidade localizada em região abdominal ou pélvica, uma vez que ganham acesso através da drenagem venosa dessas regiões para o plexo venoso vertebral interno – plexo de Batson [7].

A positividade de HER-2 confere um risco aumentado para recorrência de metástases a distância e decréscimo de sobrevida em pacientes com câncer de mama sem terapêutica anti-HER2, havendo um aumento da sobrevida na instituição da referida terapia. Outro ponto é a associação com a agressividade das metástases, elevada em pacientes com HER2-positivo. Na maior parte dos casos a disseminação é posterior à identificação de outras lesões sistêmicas. O trastuzumabe, anticorpo anti-HER2 tem uma queda importante na penetração através da barreira hematoencefálica devido ao alto peso molecular. Por conta dessa dificuldade, aproximadamente 10% dos pacientes em uso exclusivo do trastuzumabe como terapia para câncer de mama metastático evoluem com acometimento do sistema nervoso central de maneira isolada [6].

As metástases cerebrais no câncer de mama são múltiplas em dois terços do pacientes no momento do diagnóstico e geralmente sua distribuição é aleatória, podendo produzir qualquer sintoma e sinal neurológico, ou uma combinação deles. As principais

manifestações clínicas são dores de cabeça, distúrbios de comportamento, alterações cognitivas e sinais clínicos, como afasia, dificuldades na marcha, déficits focais e crises epiléticas. No entanto, 20% de metástases cerebrais permanecem assintomáticas [7].

O método mais indicado para avaliação complementar é a ressonância nuclear magnética (RNM) contrastada com gadolínio. Ela possui maior sensibilidade em relação à tomografia computadorizada (TC) com contraste tanto na identificação de lesões em parênquima como em leptomeninge. Aproximadamente 20% dos pacientes com uma única lesão detectada por meio da TC possuem múltiplas lesões quando avaliados com a RNM. [8]

São opções de tratamento para as pacientes com metástases cerebrais por câncer de mama o uso de quimioterapia sistêmica, radioterapia de cérebro total ou localizada, cirurgia convencional e radiocirurgia [5]. A quimioterapia sistêmica é uma opção apenas para alguns cânceres de mama metastáticos. Em casos de metástases cerebrais múltiplas, que corresponde a maior parte dos casos por câncer de mama, a melhor opção é a radioterapia de cérebro total ou localizada. A cirurgia convencional está indicada em pacientes com uma única metástase solitária e cirurgicamente acessível, enquanto para lesões inacessíveis cirurgicamente ou de pequeno tamanho, existe uma modalidade terapêutica mais recente, que é a radiocirurgia esterotáxica, que também é uma opção no tratamento de salvamento após tratamento anterior com cirurgia ou radioterapia de cérebro total ou como adjuvante após ressecção de metástase solitária [5; 9]. Os efeitos adversos associados a radioterapia aplicada ao sistema nervoso central são variados, como cefaleia, convulsões, alopecia, fadiga, reações cutâneas, náuseas e vômitos no período inicial do tratamento. Posteriormente poderão ser observados ataxia, incontinência urinária e distúrbios cognitivos ou relacionados à memória. Gera um ganho médio de 3 a 6 meses na sobrevida do paciente e uma boa resposta relativa à qualidade de vida, assim como resposta radiológica de cerca de 60%. Ainda não há um consenso sobre a melhor dose dessa terapia, sendo necessários mais estudos para elencar a dose ótima pesando os riscos e benefícios. Conquanto haja esta dificuldade, os estudos têm demonstrado que o uso de uma dose inferior a 3 Gy/fração apresenta boa resposta em pacientes com câncer de mama sensível a radioterapia e naqueles com expectativa de vida maior que 6 meses [10; 11].

O uso da quimioterapia no tratamento do câncer de mama avançado depende de múltiplos fatores. Além de uma boa relação médico-paciente, onde ambos precisam

entrar em comum acordo sobre qual o melhor tratamento dentro de suas expectativas e fatores de risco, as características do paciente e seu tipo de câncer são importantes na decisão da droga a ser utilizada. A dificuldade maior no manejo se encontra em estabelecer o tempo ótimo de uso da medicação. No caso, foi feito uso de trastuzumabe-emtansina, mais conhecido pela sigla TDM1. A droga consiste em um conjugado de três partes: um anticorpo humanizado específico para a região extracelular do receptor HER2 – o trastuzumabe –, um agente antimicrotúbulo derivado de maitansina – o DM1 – e um tioéter ligante responsável por conjugar essas duas estruturas já citadas. Em relação ao seu mecanismo, o trastuzumabe liga-se ao receptor HER2, proporcionando a internalização da molécula de TDM1 para os endossomos, mediada por antígenos. Segue então liberação da porção DM1 em ambiente intracelular. Esta, por sua vez, reage inibindo a polimerização da beta-tubulina. Isso ocorre pela ligação entre elas, que ocorre de maneira competitiva com alcaloide de vinca. Após esse processo, ocorre morte celular [12].

Por ser uma droga relativamente nova, suas interações com demais medicações ainda vem sendo pesquisadas. Em estudo realizado a partir da associação entre TDM1 e pertuzumabe, o risco se mostrou baixo para ocorrência de complicações. Em relação à associação do TDM1 com taxanos (taclitaxel e docetaxel), estudos ainda estão sendo feitos para averiguar possíveis reações adversas de importância clínica. Até então, o que tem sido demonstrado é que não há diferença relevante na administração isolada de TDM1 para a associação com taxanos, em relação à gravidade e tipos de reações adversas. Como monoterapia, o TDM1 apresentou aumento de sobrevida e menor toxicidade em relação ao uso de lapatinibe mais capecitabina em pacientes com câncer de mama avançado HER2 positivo em tratamento prévio com trastuzumabe e taxanos [13; 14].

Conquanto tenha apresentado bons resultados clínicos, o TDM1 não é uma droga livre de efeitos colaterais. Entre os principais encontramos fadiga (64,5%), náuseas (48,4%), cefaléia (30,4%), pirexia (28,4%), epistaxe (28,9%) e constipação (28,6%). Esses eventos são classificados como grau 1 e 2 em intensidade. É importante destacar também os eventos classificados com grau 3 ou maior, sendo os principais trombocitopenia (7,7%), hipocalcemia (4%), fadiga mais acentuada (4%), AST aumentada (3,3%), dispneia (2,9%), anemia (2,6%), celulite (2,6%), hiperglicemia (2,2%) e lombalgia (2,2%) [15].

Os estudos publicados ainda apresentam controvérsias relativas à eficácia do tratamento com trastuzumabe isolado no câncer de mama avançado com metástase cerebral. O que tem sido levantado é que o aumento da taxa de sobrevida possa estar relacionado com o controle da doença sistêmica causado pela droga e não pelo controle de metástase cerebral [16].

Em relato de caso realizado por Torres et al observou-se regressão do tamanho de múltiplas metatástases assintomáticas em SNC, atingindo hemisferios cerebrais, cerebelares e tronco cerebral, em paciente jovem com neoplasia mamária inflamatória avançada após tratamento com Ado-Trastuzuma Emtansine [17]. Da mesma forma, em relato de Torres e colaboradores, verificou-se diminuição inesperada do tamanho de metástases em lobo parietal direito e leptomeninge adjacente e cerebelo bilateralmente após adiada radioterapia de cérebro total e realizada terapia com T-DM1 para controle de doença sistêmica [18].

Conclusão

Concluimos através deste estudo que houve uma boa resposta à associação de radioterapia de cérebro total ao uso de TDM1, mantendo a paciente livre de progressão da doença em SNC, com boa tolerância e sem evidências de reações adversas, toxicidade clinicamente significativa ou sequelas.

REFERÊNCIAS

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010 Sep;60(5):277-300.
- [2] Yardley DA; Kaufman PA; Huang W; et al. Quantitative measurement of HER2 expression in breast cancers: comparison with ‘real-world’ routine HER2 testing in a multicenter Collaborative Biomarker Study and correlation with overall survival. *Breast Cancer Research* 2015; 17:41.
- [3] Biswas G, Bhagwat R, Khurana R, et al. Brain metastasis – Evidence based management. *J Cancer Res Ther* 2006; 2(1):5-13.
- [4] Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival

in patients from registHER. *Clin Cancer Res* 2011; 17(14):4834-43.

[5] Santos AJ; Ribeiro Franco CM; Rodrigues Borges LR; et al. Metástases Cerebrais. *Rev Neurociências* 2001; 9(1):20-26.

[6] PALMIERI, Diane; BRONDER, Julie L.; HERRING, Jeane M., et al. HER-2 Overexpression Increases the Metastatic Outgrowth of Breast Cancer Cells in the Brain. **The Journal Of Cancer Research**, Darmstadt, Germany, v.9, n. 67, p.4190-4198, 01 maio 2007.

[7] Devriendt D, Levivier M, Hilderbrand J. Treatment of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer and Molecular Medicine* 2006, pp. 505-523

[8] Wadasadawala T, Gupta S, Bagul V, Patil N. Brain metastases from breast cancer: Management approach. **J Can Res Ther** 2007;3:157-65

[9] Shae ED; Gaspar LE; Gibbs FA; et al. Metástases cerebrais múltiplas. Colégio Brasileiro de Radiologia. Critérios de adequação do ACR p. 1135-1142

[10] NIEDER, Carsten; AANDAHL, Gro; DALHAUG, Astrid. A case of Brain Metastases from Breast Cancer Treated with Whole-Brain Radiotherapy and Eribulin Mesylate. **Case Report In Oncological Medicina**, Bodo, Norway, 26 jun.2012.

[11] KARAM, Irene; HAMILTON, Sarah; NICHOL, Alan., et al. Population-based outcomes after brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer in the Pre-Trastuzumab and Trastuzumab eras. **Radiation Oncology**, Vancouver, Canada, v.12, n. 8, P.1-7, ago. 2013

[12] European Medicines Agency, 2015. Disponível em (acessado em 27/08/2015): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000278/human_med_000818.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

[13] Girish S, Gupta M, Wang B, et al. Clinical pharmacology of Trastuzumab emtansine (T-DM1): a unique antibody-drug conjugate in development for the treatment for HER-2 positive cancer [abstract PI-11]. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89 [suppl 1]:S12

[14] Krop IE, Beeram M, Modi S et al. Phase I study of Trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every three weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2698-2704.

[15] Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. **New England J Med** 2012;367:1783-91.

[16] YAP, Y S; CORNELIO, G H; DEVI, B C R., et al. Brain metastases in Asian

HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. **British Journal Of Cancer**, Singapore, v.7, n.107, p.1075-1082, 23 ago.2012.

[17] Kalsi R, Feigenberg S, Kwok Y, et al. Brain metastasis and response to adotrastuzumab emtansine: a case report and literature review. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15(2):e163-6.

[18] Torres S, Maralani P, Verma S. Activity of T-DM1 in HER-2 positive central nervous system breast cancer metastases. *BMJ Case Rep* 2014; 14;2014.