



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Sergio Luis Afonso

**LAPATINIBE: USO EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
METASTÁTICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Bases da Cirurgia Geral.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho.
Coorientador: Prof. Titular Antonio José Maria Cataneo

Botucatu
2015

Sergio Luis Afonso

Lapatinibe: uso em mulheres com câncer de mama metastático:
revisão sistemática

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Bases da Cirurgia Geral.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho.
Coorientador: Prof. Titular Antonio José Maria Cataneo.

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Afonso, Sergio.

Lapatinibe : uso em mulheres com câncer de mama metastático: revisão sistematica / Sergio Afonso. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Paulo Eduardo de Oliveira
Coorientador: Antônio José Maria Cataneo
Capes: 40101045

1. Lapatinibe. 2. Mama - Câncer. 3. Câncer - Tratamento. 4. Metástase. 5. Agentes antineoplásicos. 6. Proteínas quinases ativadas por mitógeno.

Palavras-chave: Câncer de mama ; Doença metastática; Her2; Lapatinibe.

A Deus.

Aos meus pais, Jayme e Albina, por dedicarem vida aos filhos e nos fazerem acreditar que a maior herança que podiam nos deixar é a educação.

A minha esposa Sandra por suportar meus momentos de ansiedade e estresse nessa caminhada para o Doutorado, sabendo compreender este período importante da minha vida.

Aos filhos, Vitor, Mariana e Flávia, pela ajuda e que vocês souberam entender minha ausência em muitos momentos, e sempre me senti recompensado pelos seus sorrisos.

Às minhas irmãs, demais familiares e amigos que sempre me incentivaram e torceram por minha vitória.

Ao grande amigo Eduardo Stefano por todo apoio que sempre precisei.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho pela ajuda em todas as etapas deste trabalho e pela amizade. Meu eterno agradecimento.

Ao Prof. Titular Antônio José Maria Cataneo pela oportunidade de realizar este projeto, por me orientar.

A todos os meus colegas da Disciplina de Oncologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Marília (Famema) por terem me acolhido e incentivado nesse trabalho, em especial ao *meu mestre Dr. Eduardo Jose Stefano*.

Aos funcionários do Núcleo de Ações em Saúde Baseadas em Evidências (A.S.B.E.) da Famema pela ajuda.

Às bibliotecárias, Helena Maria da Costa Lima e Aline Redígolo Silva pelo esforço e disponibilidade em me ajudar.

À secretária Márcia Fonseca Piagentini Cruz, do Programa de Pós Graduação em Bases Gerais da Cirurgia pela ajuda e orientações durante o curso.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” por ter me recebido da melhor forma, para que este projeto fosse concretizado.

À professora Nadir Derei da S. Nobrega pela revisão do texto.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

AFONSO, S. L. **Lapatinibe**: uso em mulheres com câncer de mama metastático: revisão sistemática. 2015. 110 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Introdução: O câncer de mama metastático apresenta sobrevida inferior a 25% em cinco anos. A superexpressão do receptor HER2 nas células tumorais destas pacientes piora o prognóstico e diminui ainda mais sobrevida destas pacientes. O lapatinibe é uma droga que bloqueia a porção intracelular do receptor HER2 e esta ação poderia diminuir a proliferação das células neoplásicas diminuindo a progressão do tumor. Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise dos estudos que avaliaram a eficácia e segurança do lapatinibe associado à quimioterapia ou terapia hormonal em mulheres com câncer de mama avançado com superexpressão do HER2.

Métodos: A busca dos estudos foi realizada nas bases MEDLINE, EMBASE, WEB OF SCIENCE, CENTRAL, ICTRP, ClinicalTrials.gov, Cochrane Breast Cancer Group. Foram analisados, como desfecho primário, a sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP) e a qualidade de vida, e como desfechos secundários os efeitos colaterais relacionados ao tratamento.

Resultados: Foram identificados e avaliados 1298 estudos. No final, aplicando os critérios de inclusão, foram selecionados cinco estudos. Juntos, estes estudos totalizaram 1127 pacientes com câncer de mama avançado (TNM estágio III ou IV) com superexpressão de HER2.

Em relação à SG foi observado que Lapatinibe associado a quimioterapia ou terapia hormonal diminui a probabilidade de morte em 20% (*Hazard Ratio* 0.80, 95% CI 0.69 to 0.94;) $p=0,005$. Em relação à SLP o Lapatinibe diminui a probabilidade de eventos de progressão tumoral ou morte por qualquer causa em 48% (*Hazard Ratio* 0.58, 95% CI 0.50 to 0.67 $p<0,0001$). Nenhum estudo analisou a qualidade de vida. Referente aos efeitos colaterais, os pacientes que receberam Lapatinibe tiveram mais diarreia (RR 2,5, 95 IC 1,82 a 3,43; $I^2=86$ $p<0,00001$, aumento de risco de eventos cardíacos (RR 1,74, 95 % IC 1,02 a 2,99; $I^2=0\%$ $p 0,04$), e maior risco de sofrer descontinuidade de tratamento (RR 4,00, 95 % IC 1,44 a 11,17).

Conclusão: O uso de Lapatinibe associado à outra droga diminui a probabilidade de morte e aumenta a probabilidade de sobrevida livre de progressão da doença em mulheres com câncer de mama avançado com superexpressão do HER2, mas aumenta a incidência de efeitos colaterais, levando a uma maior incidência de suspensão de tratamentos.

Palavras-chaves: Lapatinibe; Mama – Câncer; Câncer – Tratamento; Metástase; Agentes antineoplásicos; Proteínas quinases ativadas por mitógeno.

ABSTRACT

AFONSO, S. L. **Lapatinibe**: for women with metastatic breast cancer: systematic review. 2015. 110 f. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

Introduction: The five years survival of women with metastatic breast cancer accounts less than 25%. HER2 is an epidermal growth factor; the overexpression of HER2 in the cancer cells decreases survival of these patients Lapatinib is a drug that blocks the intracellular domain of HER2. This blocking could stop or diminish the cell proliferation and improve the survival of these patients. WE performed systematic review and meta-analysis of studies that analyzed the efficacy and safety of lapatinib associated with chemotherapy or hormone therapy for patients with advanced breast cancer that overexpress HER2.

Methods: A search of the studies was conducted in MEDLINE, EMBASE, WEB OF SCIENCE, CENTRAL, ICTRP, ClinicalTrials.gov, Cochrane Breast Cancer Group. There were analyzed as the primary endpoint, overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and the quality of life, and as secondary endpoints side effects, **Results:** We identified and assessed 1298 studies. Applying the inclusion criteria were selected five studies. Together these studies included a total of 1127 patients with advanced breast cancer (TNM stage III or IV) with overexpression of HER2.

In conclusion it was observed that: for OS lapatinib combined with other drugs decreases the probability of death in 20% (Hazard Ratio 0.80, 95% CI 0.69 to 0.94) $p = 0.005$. For PFS, lapatinib decreases the probability of tumor progression events or death from any cause in 48% (hazard ratio 0:58, 95% CI 0.67 to 0:50 $P < 0,0001$). None of the studies analyzed the quality of life. Refers to side effects, patients receiving Lapatinib had more diarrhea (RR 2.5, 95 CI 1.82 to 3.43; $P < 0.00001$; increased risk of cardiac events (RR 1.74, 95% CI 1.02 the 2.99; $P < 0.04$), and higher discontinuation of treatment (RR 4.00, 95% CI 1.44 the 11.17).

Conclusion: The use of Lapatinib associated with other drugs decreases the probability of death and increases the likelihood of disease progression free survival in women with HER2 advanced overexpressed but increases the incidence of side effects, leading to a higher incidence of suspension treatments. There are no studies to evaluate the quality of life of patients.

Keywords: Lapatinib; Breast neoplasms – therapy; Metastasis; Antineoplastic agents; Mitogen-activated protein kinases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1	Estudos incluídos, linha, tipo de tratamentos e desfechos analisados.....	25
Figura 1	Fluxograma dos estudos identificados e avaliados durante a revisão.....	24
Figura 2	Metanálise mostrando SG com uso de Lapatinibe e associação de quimioterapia ou hormonioterapia.....	32
Figura 3	Metanálise mostrando SLP com uso de Lapatinibe e associação de quimioterapia ou hormonioterapia.....	33
Figura 4	Metanálise mostrando a resposta tumoral entre a associação de Lapatinibe e quimioterapia e hormonioterapia.....	33
Figura 5	Metanálise mostrando o benefício clínico entre a associação de Lapatinibe e quimioterapia e hormonioterapia.....	34
Figura 6	Metanálise mostrando óbito relacionado ao uso do Lapatinibe com quimioterapia ou hormonioterapia.....	34
Figura 7	Metanálise mostrando diarreia com a associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia.....	35
Figura 8	Metanálise mostrando eventos cardíacos com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia.....	35
Figura 9	Metanálise mostrando descontinuidade de tratamento com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia....	36
Figura 10	Metanálise mostrando o resultado do uso de Lapatinibe em primeira linha na SG em associação com quimioterapia ou hormonioterapia.....	36
Figura 11	Metanálise mostrando o resultado do uso do Lapatinibe em primeira linha na SLP em associação com quimioterapia ou hormonioterapia.....	37

Figura 12	Metanálise mostrando a SG com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia no tratamento de segunda linha.....	37
Figura 13	Metanálise mostrando a SLP com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia no tratamento de segunda linha.....	38
Figura 14	Metanálise mostrando a SG na associação de Lapatinibe e quimioterapia.....	38
Figura 15	Metanálise mostrando SLP na associação de Lapatinibe e quimioterapia.....	38
Figura 16	Metanálise mostrando SG na associação de Lapatinibe e hormonioterapia.....	39
Figura 17	Metanálise mostrando SLP na associação de Lapatinibe e hormonioterapia.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Trifosfato de adenosina
BC	Taxa de benefício clínico
DM	Diferenças medias
ECOG	Escala de Performance e Status
ECR	Estudos Clínicos Randomizados
EGFR	Receptores de fatores de crescimento epidérmico
EORTC	Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer
FDA	US Food and Administration
Fish	Teste de Hibridização in situ fluorescence
HER1	Receptores de fatores de crescimento epidérmico tipo1
HER2	Receptores de fatores de crescimento epidérmico tipo2
HER3	Receptores de fatores de crescimento epidérmico tipo3
HER4	Receptores de fatores de crescimento epidérmico tipo4
HR	<i>Hazard Ratio</i> - Razão da probabilidade de ocorrência do evento
IC	Intervalo de confiança
ISRCTN	Registro Internacional de Ensaio Clínicos Randomizados
NIH	Instituto Nacional de Saúde americano
Odds Ratio	Razão chances
Recist	Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos
RH	Receptor Hormonal
RR	Risco relativo, <i>Risk Ratio</i>
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
TNM	Classificação Internacional de Tumores Malignos
TR	Taxa de resposta do tumor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 O paciente com câncer de mama	12
1.2 Tratamento	13
1.3 Como o tratamento com Lapatinibe deve funcionar	14
1.4 Importância desta revisão	14
2 OBJETIVO	16
3 MÉTODO	17
3.1 Critérios inclusão de estudos para nesta revisão	17
3.1.1 Tipos de estudos	17
3.1.2 Tipos de participantes	17
3.1.3 Tipos de intervenções	17
3.1.4 Tipos de desfechos avaliados	17
3.1.4.1 <i>Desfechos primários</i>	17
3.1.4.2 <i>Desfechos secundários</i>	18
3.2 Identificação dos estudos	18
3.2.1 Buscas eletrônicas	18
3.2.2 Busca com outros recursos	19
3.3 Seleção de estudos	19
3.4 Extração e gerenciamento de dados	20
3.5 Avaliação dos riscos de vieses	20
3.6 Quantificações dos efeitos das Intervenções	21
3.7 Unidade de análise	21
3.8 Estratégias relativas aos dados ausentes	21
3.9 Avaliação da heterogeneidade	22
3.10 Avaliação de viés de publicação	22
3.11 Síntese dos resultados	22
3.12 Análise de subgrupo	23
3.13 Análise de sensibilidade	23
4 RESULTADOS	24
4.1 Resultados das buscas	24
4.2 Estudos incluídos	25
4.2.1 Desenhos dos estudos	26
4.2.2 Local dos estudos	26
4.2.3 Pacientes e período de inclusão	26
4.2.4 Intervenções	27
4.2.5 Desfechos avaliados	28
4.3 Riscos de vieses dos estudos incluídos	30
4.3.1 Viés de seleção	30
4.3.2 Viés de avaliação	31
4.3.3 Dados de resultados incompletos (tendenciosidade)	31
4.3.4 Vieses de publicação	31
4.4 Estudos excluídos	31
4.5 Efeitos das Intervenções	32
4.5.1 Desfecho primário	32
4.5.1.1 <i>Sobrevida Global (SG)</i>	32

4.5.1.2 Sobrevida livre de progressão (SLP).....	32
4.5.1.3 Qualidade de vida.....	33
4.5.2 Desfechos secundários	33
4.5.2.1 Resposta tumoral	33
4.5.2.2 Benefício clínico	34
4.5.2.3 Óbito relacionado à intervenção.....	34
4.5.2.4 Diarreia.....	35
4.5.2.5 Eventos Cardíacos	35
4.5.2.6 Descontinuidade de tratamento.....	36
4.6 Análise de subgrupo e heterogeneidade	36
4.6.1 Lapatinibe em tratamento na primeira linha	36
4.6.2 Lapatinibe em tratamento na segunda linha.....	37
4.6.3 Lapatinibe associado à quimioterapia	38
4.6.4 Lapatinibe associado à hormonioterapia	39
4.7 Efeitos Adversos	39
4.8 Análise sensibilidade	41
5 DISCUSSÃO	42
5.1 Sínteses dos principais resultados	42
5.2 Completude e aplicabilidade geral de provas.....	42
5.3 Qualidade da evidência.....	43
5.4 Vieses potenciais no processo de revisão	43
5.5 Acordos e desacordos com outros estudos ou avaliações	43
5.6 Conclusão dos autores.....	44
5.7 Implicações para a prática.....	44
5.8 Implicações para pesquisa.....	45
6 CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES	46
REFERÊNCIAS.....	47
APÊNDICE A – Estratégias de busca	52
ANEXO A – Revisão publicada na Cochrane	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 O paciente com câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres, sua incidência está aumentando em todo o mundo e, em 2012 já havia 1,67 milhões de novos casos (FERLAY et al., 2012). Atualmente, cerca de um terço das mulheres diagnosticadas com câncer de mama morrem desta doença, sendo a primeira causa de morte por câncer entre mulheres (FERLAY et al., 2012). O tratamento e o prognóstico do câncer de mama variam de acordo com as características do paciente (índice de *performance status*, idade, estado de menopausa), características do tumor como: estágio anatômico do tumor dado pela classificação dos Tumores Malignos da União Internacional Contra o Câncer (TNM) e também características biológicas que estão presentes no momento do diagnóstico.

O tratamento do câncer de mama necessita de atividade multidisciplinar como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e, mais recentemente, a introdução da terapia molecular-biológica. A taxa de sobrevivência de cinco anos é de cerca de 80% a 90% para pacientes com doença localizada (TNM fases I e II), mas é menor, em torno de 20%, para as pacientes com doença avançada (TNM estádios III e IV). O Tratamento do câncer de mama avançado continua a ser uma atividade desafiadora e frequente, sendo que 40% dos pacientes diagnosticados e tratados nos estágios iniciais podem sofrer recaídas e morrerem de doença disseminada (SEER, 2011).

A sobrevida média para pacientes com recorrência varia de 18 a 24 meses (BRAY; MCCANON; PARKIN, 2004; STOCKLER et al., 2000). A recorrência pode ser influenciada por muitos fatores, tais como a idade e o estado de menopausa da paciente, o estágio anatômico (TNM) e de outras características biológicas do tumor, tais como a histologia e grau nuclear, expressão de receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e, mais recentemente, a expressão dos Receptores de Fatores de Crescimento Epidérmico (família EGFR). A família EGFR agrega vários genes comumente chamados ERH1, HER2, HER3 e HER4 (ENGEL et al., 2003; GOLDHIRSCH et al., 2009; SLAMON et al., 1987). O receptor humano de fator de crescimento epidérmico gene 2-ErbB2 comumente chamado de HER2 é uma proteína da superfície da célula-tirosina-quinase e tem domínios transmembrânico (intra e extra

celular) (YARDEN, 2000). O cromossoma 17q21 regula a expressão celular do HER2 (ROBBINS, 2005) e, foi verificado que em alguns tipos de tumores as células apresentam uma superexpressão do HER2 que ocorre por uma ampliação do cromossoma 17q21 (ROSS, 2011). A ativação do HER2 ativa fatores de transcrição citoplasmáticos que regulam os genes normalmente necessários para o controle da proliferação e da diferenciação celular (KESISIS et al., 2010). Desta forma células com superexpressão do HER2 se proliferam mais rapidamente do que as células sem essa superexpressão e estudos têm confirmado que esta condição do HER2 está associada a uma variedade de tumores (ROSS, 2011). Aproximadamente 25% dos cânceres de mama apresentam a superexpressão HER2 sendo associados ao aumento da incidência de recidiva local, às metástases e ao menor tempo de sobrevida (GUTIERREZ; SCHIFF, 2011; SLAMON et al., 1987, 1989).

1.2 Tratamento

Com melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na divisão e proliferação celular, e conhecimento sobre o papel do receptor HER2 / tirosina quinase neste processo, o HER2 se tornou um importante alvo biológico estimulando a utilização de diferentes modalidades para o tratamento do câncer (HUDIS, 2007). Um mecanismo seria o bloqueio do estímulo para a proliferação celular pela da inibição de HER2. O HER2 tem um domínio transmembrânico de modo que o receptor pode ser bloqueado no seu domínio extracelular ou intracelular.

Lapatinibe é uma molécula que bloqueia o domínio intracelular de dois receptores da família de EGFR, o HER1 e o HER2 (GOMEZ et al., 2005). Ele liga-se ao trifosfato de adenosina (ATP), sendo o local de ligação de tirosina-quinase intracelular, o que levaria à inibição da proliferação de células induzida pela superexpressão em células de câncer (BURSTEIN et al., 2001; GOMEZ et al., 2005; MOY; GOSS, 2006; XIA et al., 2004). Outra propriedade de Lapatinibe seria a sua capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica o que o tornaria útil no tratamento de metástases cerebrais (PAL; PEGRAM, 2007).

Ao contrário de Lapatinibe, Trastuzumab é um anticorpo monoclonal que atua no domínio extracelular de HER2. Estudos primários, avaliando Trastuzumab e quimioterapia para pacientes com câncer de mama, mostraram que é uma droga eficaz para aumentar a sobrevida de pacientes em estágios iniciais e avançados

(BASELGA et al., 1996; BURSTEIN et al., 2001; SEIDMAN et al., 2001). O uso de Trastuzumab sozinho, como monoterapia, mostrou respostas baixas e levou ao desenvolvimento de resistência ao fármaco (NAGY et al., 2005; SÁEZ et al., 2006).

Em março de 2007, a *US Food and Administration* (FDA) aprovou o uso do Lapatinibe para uso em combinação com capecitabine em mulheres com câncer de mama metastático, como segunda linha de tratamento, em um estudo randomizado de fase III, inclusive na falha do uso do Transtuzumab.

1.3 Como o tratamento com Lapatinibe deve funcionar

Estudos de prognóstico no câncer de mama relataram que a superexpressão de HER2 está associada a um prognóstico pior (sobrevida menor, maior chance de recidiva tumoral) em comparação com o câncer de mama que não apresenta esta condição (SLAMON et al., 1987, 1989). A superexpressão de HER2 está relacionada a aumento na proliferação celular independente de qualquer estímulo. O bloqueio do receptor HER2 poderia diminuir ou inibir a progressão do tumor e aumentar o tempo de sobrevivência e sua qualidade. Lapatinibe é uma molécula que atua intracelularmente por inibição da HER2 / tirosina via de sinalização da quinase, inibindo a proliferação celular estimulada pela superexpressão de HER2 em células cancerosas (BURSTEIN et al., 2001; XIA et al., 2004).

1.4 Importância desta revisão

Vinte e cinco por cento das mulheres com câncer de mama apresentam superexpressão de HER2 (dosados por teste de imuno-histoquímica e *Hibridização in situ fluorescente* (FISH) (SLAMON et al., 1987) e um consequente prognóstico pior (SLAMON, 1987, 1989). Teoricamente, bloquear a atividade de HER2 melhoraria a sobrevida desses pacientes. Drogas diferentes têm sido avaliadas com este objetivo. Trastuzumab é uma droga que bloqueia HER2 extracelular (BURSTEIN et al., 2001; SEIDMAN et al., 2001) e Lapatinibe, com bloqueio intracelular (SPECTOR et al., 2007). Há dois protocolos registrados na *Cochrane* avaliando a eficácia de Trastuzumab para pacientes com câncer de mama precoce e metastático (MOJA et al., 2008; 2009).

Existem ensaios clínicos prospectivos que avaliaram a eficácia de Lapatinibe para mulheres com superexpressão de HER2 (CAMERON et al., 2008; FRAMPTON, 2009; GEYER et al., 2006; GOMEZ et al., 2005), embora sejam inconclusivos. Apesar desses resultados, em 2007, Lapatinibe foi aprovado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático com superexpressão de HER2 (CAMERON et al., 2008). A segurança de Lapatinibe deve ser avaliada, uma vez que está associada a efeitos cardíacos adversos (PEREZ et al., 2008), diarreia, vômitos, náuseas, fadiga e erupção cutânea (GEYER et al., 2006). É importante a realização de uma revisão sistemática utilizando metodologia *Cochrane*, para avaliar a eficácia e a segurança do uso de Lapatinibe.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança do uso de Lapatinibe, utilizado isoladamente ou em associação com outras drogas, para melhora da sobrevivência e da qualidade de vida de pacientes com HER2 superexpresso em câncer de mama metastático.

3 MÉTODO

3.1 Critérios inclusão de estudos para nesta revisão

3.1.1 Tipos de estudos

Ensaio clínico controlado randomizado que usaram lapatinibe para tratar o câncer de mama avançado (estágios III e IV).

3.1.2 Tipos de participantes

Mulheres com câncer de mama avançado que superexpressam HER2.

3.1.3 Tipos de intervenções

Lapatinibe oral, qualquer dosagem, associado a quimioterápicos e ou hormônio-terápicos comparado a quimioterápicos e ou hormônio terápicas associados a placebo ou sem outras intervenções farmacológicas.

3.1.4 Tipos de desfechos avaliados

3.1.4.1 Desfechos primários

- **A sobrevida global (SG)**, definida como o tempo a partir da data da randomização até a data de morte por qualquer causa (EISENHAUER et al., 2009).
- **Sobrevida livre de progressão (SLP)**, ou o tempo até a progressão (TP), definidos como o tempo entre a data de aleatorização até a data de progressão do tumor ou morte por qualquer causa (EISENHAUER et al., 2009).
- **Qualidade de vida**, definida como expressão de bem-estar e medida por uma escala validada da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (AARONSON et al., 1993).

3.1.4.2 Desfechos secundários

- **Taxa de resposta do tumor (TR)** definida como a proporção de pacientes com uma resposta completa ou parcial. Uma resposta parcial é definida como uma diminuição no tamanho do tumor, ou na medida do câncer no corpo, em resposta ao tratamento (EISENHAUER et al., 2009)
- **Taxa de benefício clínico (BC)** definida como taxa de resposta completa ou parcial confirmada, ou doença estável com duração ≥ 6 meses.
- **Efeitos adversos relacionados à droga**, (cardiomiopatia induzida e taquicardia, que podem evoluir para insuficiência cardíaca congestiva (diarreia, náuseas e vômitos) (KEEFE, 2002).

3.2 Identificação dos estudos

3.2.1 Buscas eletrônicas

As estratégias para busca eletrônica dos estudos foram elaboradas pelo Grupo de Câncer de Mama da Cochrane Os detalhes das estratégias de busca utilizadas pelo Grupo para a identificação de estudos e o procedimento utilizado para referências de código são descritas no módulo do grupo.¹ Extraímos e analisamos para incluir na revisão os ensaios codificados com as palavras-chave "Câncer de mama avançado", "Câncer de mama metastático", "Quinozoline", "O lapatinib", "Tykerb", "GW282974X" e "GW572016".

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas (APÊNDICE A):

- (a) The Cochrane Breast Cancer Group Specialized Register;
- (b) MEDLINE (via OvidSP) (de julho de 2005 até maio 2015);
- (c) EMBASE (via Embase.com) (de julho de 2005 até maio 2015);
- (d) Web of Science (via ISI Web of Knowledge);

¹ COCHRANE. Estratégias de busca do Grupo de Câncer de Mama. Disponível em: <www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clabout/articles/BREASTCA/frame.html>.

- (e) CENTRAL, Edição 7, 2015;
- (f) O portal Internacional de Ensaio Clínicos da OMS Plataforma Registro (ICTRP) pesquisa para todos os ensaios prospectivamente registrados e em curso;
- (g) ClinicalTrials.gov.

Não houve restrição de idiomas e data.

3.2.2 Busca com outros recursos

Buscamos citações adicionais nas listas de referências dos artigos identificados nas buscas eletrônicas. Estudos em andamento ou não publicados foram procurados por meio de uma pesquisa do metaRegister de ensaios clínicos, incluindo International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN) and National Institutes of Health (NIH) - randomised trial records) no endereço: <http://www.controlled-trials.com>.

3.3 Seleção de estudos

Os estudos foram selecionados, conforme orientação do Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas das intervenções (HIGGINS; DEEKS, 2008) e, posteriormente,

- Agruparam-se resultados de busca, usando *software* de gerenciamento para remover registros duplicados do mesmo relatório;
- Examinaram-se títulos e resumos para descartar relatórios obviamente irrelevantes;
- Recuperaram-se textos integrais dos relatórios potencialmente relevantes;
- Ligaram-se entre si, vários relatórios do mesmo estudo;
- Examinaram-se relatórios de textos completos para verificação de estudos com critérios de elegibilidade;

- Tomaram-se decisões finais sobre a inclusão do estudo e procedeu-se à coleta de dados.

Estas etapas foram realizadas por dois revisores (SLA e PEOC), divergências foram por discussão com o terceiro autor (AJMC).

3.4 Extração e gerenciamento de dados

Dois revisores (SLA e PEOC) extraíram, de forma independente, todos os dados relativos às intervenções estudadas, discordâncias foram resolvidas em reuniões de consenso com o terceiro autor (AJMC). Os dados extraídos foram resumidos em uma folha de extração de dados específica para esta avaliação e construída de acordo com o Capítulo 7 do Manual *Cochrane* de Revisões Sistemáticas das intervenções (HIGGINS; DEEKS, 2008).

3.5 Avaliação dos riscos de vieses

Dois autores (SLA e PEOC) avaliaram independentemente cada estudo. Possíveis desentendimentos foram resolvidos por consenso ou com consulta ao terceiro autor (AJMC). Foi apresentada uma estimativa do efeito da intervenção com base em todos os estudos disponíveis, e, anexo, apresentou-se um resumo do risco de viés para cada estudo incluindo a utilização de ferramentas do *Cochrane Collaboration* para avaliar risco de viés (HIGGINS; ALTMAN, 2008).

- A geração da sequência de alocação foi aleatória?
- Houve ocultação da alocação?
- Houve cegamento de participantes e profissionais?
- Os dados de resultados incompletos foram tratados de forma adequada?
- Todos os desfechos pré-estabelecidos de interesse da revisão foram relatados?
- O estudo foi aparentemente livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em um alto risco de viés?

Este método classifica os riscos de viés em três categorias (baixo, indeterminado, alto). Apresenta-se, entretanto um gráfico de risco de viés e uma tabela.

3.6 Quantificações dos efeitos das Intervenções

Para desfechos do tipo “tempo até um evento” tais como a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP), foi utilizada a taxa de risco (HR), uma vez que é considerada a estatística mais adequada. Quando possível, extraiu-se os valores diretamente das publicações. Quando não informada a taxa de risco, procurou-se obtê-la, indiretamente, usando outras estatísticas de resumo disponíveis ou dados extraídos de curvas de Kaplan-Meier publicados como descrito por Parmar, Torri e Stewart (1998).

Para desfechos dicotômicos tais como a taxa de benefício clínico, e os eventos adversos (morte relacionada com droga, diarreia, eventos cardíacos e alterações no esquema de tratamento), o efeito do tratamento foi expresso como razões de risco (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC).

Para desfechos contínuos (ou seja, qualidade de vida), foi planejado apresentar a diferenças de medias (DM) com IC de 95%, se esse desfecho fosse avaliado com diferentes instrumentos, seria utilizada a diferença de media padronizada com IC de 95%.

3.7 Unidade de análise

Foram considerados estudos que incluíram dois grupos em paralelo (tratamento e controle) e uma medida de desfecho para cada paciente (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2008).

3.8 Estratégias relativas aos dados ausentes

Alguns dados que foram considerados importantes não estiveram presentes em todos os estudos, sendo a sobrevida média o mais importante. Os autores não apresentaram uma medida de variância (por exemplo, Intervalo de confiança), para esta informação. Não se entrou em contato com os autores, por se

considerar que a não descrição do dado no estudo, implicaria a inexistência da informação.

3.9 Avaliação da heterogeneidade

Foi avaliada, primeiramente, heterogeneidade estatística, usando o teste estatístico I^2 que examina o percentual da variação total entre os estudos, devido à heterogeneidade em vez de ao acaso (HIGGINS et al., 2003). Os valores de I^2 abaixo de 40% indicaram baixo nível de heterogeneidade e seu uso justificado por ser modelo de efeito fixo para a metanálise. Os valores de I^2 entre 30% e 60% foram considerados moderados, usando-se um modelo de efeitos aleatórios. Os valores de I^2 maiores do que 75% indicaram um elevado nível de heterogeneidade e, neste caso, a metanálise poderia não ser adequada, contudo existem controvérsias quanto a isto (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2008).

3.10 Avaliação de viés de publicação

Foi usado gráfico tipo *Funnel plots* para avaliar a existência potencial de viés em pequenos estudos. Como existem inúmeras explicações possíveis para a assimetria de um gráfico deste tipo (STERNE et al., 2002), esforçamo-nos para interpretar cuidadosamente resultados (LAU et al., 2006). No entanto, temos que reconhecer que, se o número de estudos elegíveis é pequeno (menos de 10), os resultados são susceptíveis de serem inconclusivos (STERNE; EGGER; MOHER, 2008).

3.11 Síntese dos resultados

Para desfechos dicotômicos (efeitos adversos relacionados com a droga, eventos cardíacos, diarreia, alterações no esquema de tratamento), se a heterogeneidade não era importante ($I^2 < 40$), foi utilizado metanálise de efeito fixo de acordo com o método de Mantel-Haenszel. (MANTEL; HAENSZEL, 1959), se a heterogeneidade estatística foi moderada ou importante, foi utilizado metanálise de efeito randômico de acordo com método de DerSimonian e Laird (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986).

Para avaliar desfechos dependentes do tempo (SG, SLP), usamos método variância inversa que utiliza o logaritmo das taxas de risco e permite metanálise tanto de efeito fixo e também de efeito randômico.

3.12 Análise de subgrupo

Foram realizadas as seguintes análises de subgrupos:

- Lapatinibe e quimioterapia versus quimioterapia;
- Lapatinibe e hormonioterapia versus hormonioterapia;
- Primeira ou segunda linha ou terceira linha de tratamento.

3.13 Análise de sensibilidade

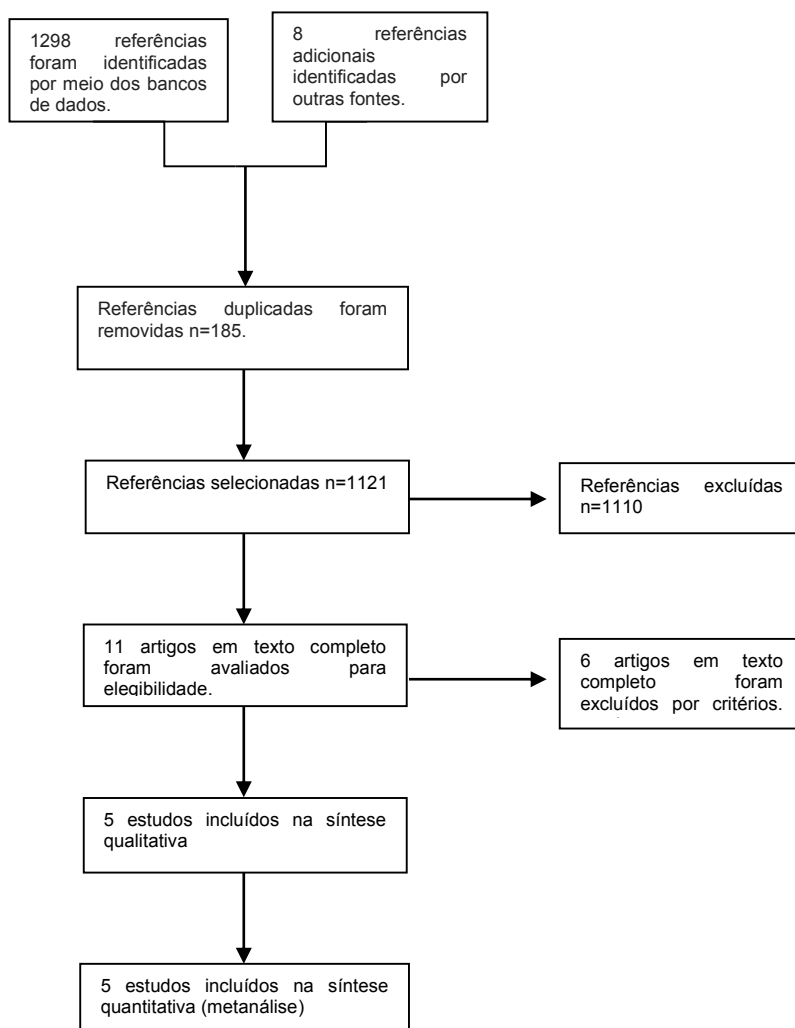
A fim de explorar a influência dos fatores, fontes de financiamento e risco de vieses, no resultado da metanálise havíamos planejado uma análise de sensibilidade (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2008). Esta análise não foi realizada pois todos os estudos incluídos foram financiados pela mesma empresa e tiveram avaliação semelhante em relação aos riscos de vieses.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados das buscas

Um total de 1298 estudos foram recuperados a partir da procura dos bancos de dados eletrônicos (Figura 1), sendo selecionados onze artigos para revisão de texto completo. Cinco estudos preencheram os critérios de inclusão (BURSTEIN et al., 2014; DI LEO et al., 2008; GEYER et al., 2006; GUAN et al., 2013; JOHNSTON et al., 2009).

Figura 1 - Fluxograma dos estudos identificados e avaliados durante a revisão



4.2 Estudos incluídos

Os cinco estudos envolveram um total de 1127 participantes e são descritos como ensaios clínicos randomizados (BURSTEIN et al., 2014; DI LEO et al., 2008; GEYER et al., 2006; GUAN et al., 2013; JOHNSTON et al., 2009). Todos os estudos foram multicêntricos. Em três estudos, Di Leo et al. (2008), Johnston et al. (2009) e Guan et al. (2013), Lapatinibe foi usado como terapia de primeira linha (incluídos os participantes que receberam tratamento para a doença metastática pela primeira vez). Dois estudos, Geyer et al. (2006) e Burstein et al. (2014), utilizaram Lapatinibe como terapia de segunda linha (os participantes já haviam recebido outro tratamento anterior para a doença metastática). Três estudos, Geyer et al. (2006), Di Leo et al. (2008) e Guan et al. (2013), utilizaram Lapatinibe associado à quimioterapia e dois estudos, Johnston et al. (2009) e Burstein et al. (2014), utilizaram Lapatinibe associado à terapia hormonal (Tabela 1).

Tabela 1 - Estudos incluídos, linha, tipo de tratamentos e desfechos analisados

Estudo	Linha de tratamento	N HER2	Intervenção	TR N (%)	SLP HR, 95% IC	SG HR, 95%IC
Guan et al.	Primeira linha	222	Lapatinibe + Paclitaxel	154 (69%)	9,7 meses	27,8 meses
		222	Placebo + Placitaxel	110 (50%)	6,5 meses	20,5 meses
					HR 0,52(0,42 - 0,64)	HR 0,74 (0,58 - 0,94)
Geyer et al.	Segunda linha	163	Lapatinib +	36(22%)	8,4 meses	18,8 meses
		161	Capecitabine	23(14%)	4,4meses	6,2 meses
			Capecitabine		HR 0,55 (0,4-0,74)	HR 0,87 (0,71-1,08)
Johnston et al.	Primeira linha	111	Lapatinib + letrozol	31(28%)	8,2 meses	33,3 meses
		108	Placebo + etrozol	16(15%)	3 meses	32,3 meses
					HR 0,71 (0,53-0,96)	HR 0,74 (0,50-1,10)
Burstein et al.	Segunda linha	24	Fulvetrano + Lapatinib	9(38%)	5,9meses	-
		30	Fulvetrano + placebo	4(14%)	3,3 meses	-
Di Leo et al.	Primeira linha	49	Lapatinibe + paclitaxel	31(63,3%)	36,6 semanas	104 semanas
		37	Placlitaxel + Placebo	14(37,8)	25,1 semanas	82,4
					HR 0,52 (0,31, 0,86)	semanas HR 0,74 (0,40,1,4)

TR= taxa de resposta; SLP= Sobrevida livre de progressão; SG= sobrevida global.

4.2.1 Desenhos dos estudos

Os cinco estudos foram reportados como ensaios clínicos randomizados controlados (ECR). Entre eles, quatro (DI LEO et al., 2008; JOHNSTON et al., 2009; GUAN et al., 2013; BURSTEIN et al., 2014) foram descritos como duplo cego e um (GEYER et al., 2006) foi descrito como estudo aberto.

4.2.2 Local dos estudos

Quatro estudos envolveram vários países, às vezes, houve envolvendo mais de um centro no mesmo país, por vezes, o mesmo centro participou de mais de um estudo. Os países envolvidos em cada estudo são citados abaixo:

Geyer et al. (2006): pacientes recrutados nos seguintes países; EUA, Reino Unido, França, Polônia, Austrália, Israel.

Di Leo et al. (2008): pacientes recrutados nos seguintes países; Itália, Peru, Paquistão, Brasil, EUA.

Johnston et al. (2009): pacientes recrutados a partir dos seguintes países: Reino Unido, EUA, França, Rússia, Peru, Irlanda.

Guan et al. (2013): pacientes recrutados a partir dos seguintes países: Rússia, Paquistão, Peru, China (Continental e Hong Kong), Tailândia, Brasil e Ucrânia.

Burstein et al. (2014): pacientes recrutados em vários centros dos EUA

4.2.3 Pacientes e período de inclusão

Todos os estudos incluídos utilizaram o sistema TNM para classificar a extensão anatômica do tumor e a escala do “Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)” para classificar o índice de performance e status dos pacientes.

Em três estudos, Di Leo et al. (2008), Johnston et al. (2009) e Burstein et al. (2014), os participantes com HER superexpresso, formaram um subgrupo dentro um estudo maior que incluía todos os pacientes com câncer de mama avançado independente do status do HER2 e dois estudos (GEYER et al., 2006; GUAN et al., 2013) incluíram apenas os pacientes com HER2 superexpresso.

O número de pacientes com HER2 superexpresso e o período de inclusão de pacientes em cada estudo está descrito abaixo:

- **Burstein et al. (2014)** analisou 54 pacientes com cancer de mama estagio IIIA, B, C ou IV, ECOG = 0, 1 ou 2 e HER2 superespresso. O período de inclusão foi de setembro 2006 a julho de 2010.
- **Di Leo et al. (2008)** analisou 86 pacientes com câncer de mama estágios IIIA, B, C ou IV, ECOG = 0 ou 1 e HER2 superespresso. O período de inclusão foi de janeiro 2004 a julho de 2005.
- **Geyer et al. (2006)** analisou 324 pacientes com câncer de mama, estágios IIIB, C ou IV e ECOG = 0 ou 1 e HER2 superespresso. O período de inclusão foi de 29 de março de 2004 a novembro de 2005.
- **Guan et al. (2013)** analisou 444 pacientes com câncer de mama estágio IV, ECOG = 0 ou 1 e HER2 superespresso. O período de inclusão foi de janeiro 2006 a junho de 2010.
- **Johnston et al. (2009)** analisou 219 pacientes com câncer de mama estágios IIIB, C ou IV, ECOG = 0 ou 1 e HER2 superespresso. O período de inclusão foi de dezembro 2003 a dezembro de 2006.

4.2.4 Intervenções

Três estudos (GEYER et al., 2006; DILEO, 2008; GUAN et al., 2013) compararam Lapatinibe e quimioterapia versus quimioterapia e, outros dois estudos (BURSTEIN et al., 2014; JOHNSTON et al., 2009) compararam Lapatinibe e hormonioterapia versus hormonioterapia, como segue a descrição abaixo:

- **Burstein et al. (2014)** randomizou 296 pacientes (Fulvestrante + Lapatinibe - 148 pacientes ou fuvetrante + placebo - 148 pacientes). Pacientes receberam fulvestrante 500 mg por via intramuscular no dia 1, seguidos de 250 mg nos dias 15 e 28 intramuscular cada 4 semanas, e Lapatinibe 1500 mg via oral ou placebo diariamente.
- **Di Leo et al. (2008)** randomizou 86 pacientes (paclitaxel + Lapatinibe - 49 pacientes ou paclitaxel + placebo - 37 pacientes). Lapatinibe (1500 mg / dia uma vez por dia via oral) com paclitaxel (175 mg / m² por via intravenosa ao longo de 3 horas, a cada 3 semanas) ou paclitaxel 175 mg / m² por via intravenosa ao longo de 3 horas, a cada 3 semanas) e placebo oral uma vez ao dia.

- **Geyer et al. (2006)** randomizou 324 pacientes (Lapatinibe + capecitabina - 163 pacientes ou Capecitabine - 161pacientes). Terapia Combinada (Lapatinibe 1250 mg por via oral / dia continuamente, além de capecitabina de 2000 mg / m² / dia por via oral nos dias 1- 14 a cada 3 semanas) ou monoterapia (Capecitabina 2500 mg / m² / dia 1-14 a cada 3 semanas).
- **Guan et al. (2013)** randomizou 444 pacientes (Lapatinibe + paclitaxel - 222 pacientes ou Placebo + paclitaxel - 222 pacientes). Terapia combinada paclitaxel (80 mg / m² intravenoso semanal por três semanas a cada 4 semanas) e Lapatinibe (1, 500mg uma vez por dia nos dias 1- 14 a cada 3 semanas) ou para paclitaxel (80 mg / m² por via intravenosa uma vez por semana durante 3 semanas a cada 4 semanas) e o placebo (uma vez por dia).
- **Johnston et al. (2009)** randomizou 219 pacientes (Lapatinibe + letrozol com 111 pacientes, ou Placebo + letrozole com 108 pacientes). Terapia Combinada (Lapatinibe 1250 mg por via oral / dia continuamente + letrozol 2,5 mg dia continuamente, ou letrozol 2,5 mg dia + placebo continuamente).

4.2.5 Desfechos avaliados

Todos os estudos incluídos utilizaram os critérios de avaliação de resposta para tumores sólidos definidos no "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)" (THERASSE et al., 2000).

Os efeitos adversos relacionados aos tratamentos foram quantificados, em todos os estudos, utilizando-se os critérios definidos no "National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (version 3.0)".

As definições dos desfechos foram uniformes entre os estudos e, quatro estudos definiram “sobrevida livre de progressão” (**SLP**) como desfecho primário.

As definições e os desfechos descritos em cada estudo estão descritos abaixo:

Di Leo et al. (2008)

Desfechos primários:

- SLP: definida como: tempo decorrido da randomização até a progressão da doença ou morte por qualquer causa.

Desfechos secundários:

- TR: definida como: resposta completa ou parcial, confirmada quatro semanas após a primeira resposta.
- BC: definido como: resposta completa ou parcial ou doença estável por mais que 24 semanas.
- SG: não definida.
- Segurança.

Geyer et al. (2006)

Desfechos primários

- SLP: definida como: tempo decorrido da randomização até a progressão da doença ou morte por qualquer causa.

Desfechos secundários:

- SG: não definida.
- BC: definido como: resposta completa ou parcial ou doença estável por mais que 24 semanas.
- Segurança.

Guan et al. (2013)

Desfechos primários:

- SG: definida como: tempo decorrido da randomização até a morte por qualquer causa.

Desfechos secundários:

- SLP: não definida.
- BC: definido como: resposta completa ou parcial ou doença estável por mais de 24 semanas.
- Segurança.
- TR: não definida.

Johnston et al. (2009)

Desfechos primários:

- SLP: definido como: tempo decorrido da randomização até progressão da doença ou morte por qualquer causa.

Desfechos Secundários:

- SG: não definida.
- BC: definido como: resposta completa ou parcial ou doença estável por mais de 24 semanas segurança.
- TR: não definida.

Burstein et al. (2014)

Desfecho primário:

- SLP: definida a partir do tempo de randomização até progressão da doença ou morte por qualquer causa.

Desfechos secundários:

- Segurança.
- SG: definida como: tempo decorrido da randomização até a morte por qualquer causa.
- TR: definida como resposta completa ou parcial de acordo com os critérios RECIST (THERASSE et al., 2000).

4.3 Riscos de vieses dos estudos incluídos**4.3.1 Viés de seleção**

Todos os estudos foram descritos como randomizados. O estudo de Geyer et al. (2006) afirmou que as aleatorizações foram feitas usando o *stata* (programa de computador), os quatro restantes não descreveram o processo de randomização. Nenhum estudo descreveu as estratégias adotadas para garantir alocação sigilosa.

4.3.2 Viés de avaliação

Entre os cinco estudos incluídos, um foi aberto (GEYER et al., 2006) e quatro foram descritos como duplo cego, porém nenhum descreveu as estratégias para justificar o cegamento dos participantes.

4.3.3 Dados de resultados incompletos (tendenciosidade)

A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão foram relatadas em todos os estudos, no entanto, a qualidade de vida não foi avaliada.

4.3.4 Vieses de publicação

Em três estudos (BURSTEIN et al., 2014; DI LEO et al., 2008; JOHNSTON et al., 2009), os pacientes com HER2 + superexpresso foram os de um subgrupo, mas os estudos relataram os efeitos adversos, considerando toda a população incluída nos estudos.

4.4 Estudos excluídos

Seis estudos foram excluídos devido às seguintes razões:

Cameron et al. (2008, 2010) foram feitos a partir do estudo de Geyer et al. (2006), e eles só estudaram a sobrevida global.

Schwartzberg et al. (2010) foi continuação do estudo de Johnston et al. (2009), que levou em conta os dados do primeiro com o mesmo número de pacientes.

Iwata et al. (2015) apresentou estudo de um braço único, estudo aberto, realizado no Japão, para avaliar a segurança e a efetividade do Lapatinibe e capecitabina em pacientes japoneses com HER2 + do câncer de mama metastático

Xu (2011) foi um único braço, ensaio aberto no qual os doentes receberam Lapatinibe mais capecitabina avaliando, a segurança e a efetividade.

Du et al. (2015) é análise retrospectiva de pacientes que tiveram receptor hormonal (HR) de câncer de mama invasivo.

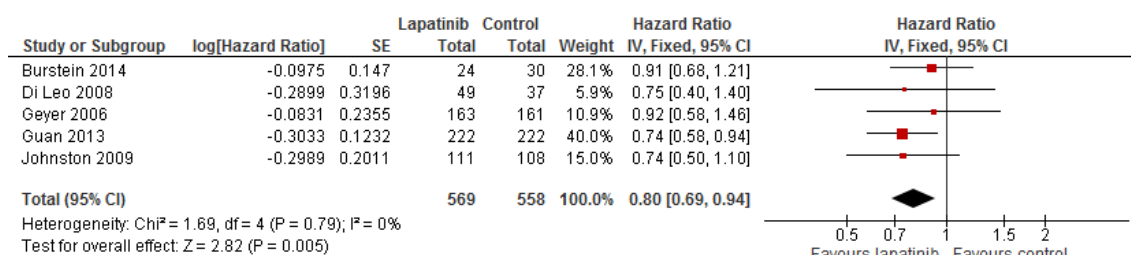
4.5 Efeitos das Intervenções

4.5.1 Desfecho primário

4.5.1.1 Sobrevida Global (SG)

Esta análise mostrou que Lapatinibe, associado à quimioterapia ou terapia hormonal, na primeira ou segunda linha, para pacientes com HER2 superexpresso em câncer de mama em estádios avançados (III, IV) diminui a probabilidade de morte em qualquer ponto do tempo em 20% (*Hazard Ratio* 0.80, 95% IC (0.69 to 0.94); participantes= 1127; estudos= 5) Heterogeneidade: $\text{Chi}^2= 1.69$, $\text{df}= 4$ ($p = 0.005$); $I^2= 0\%$

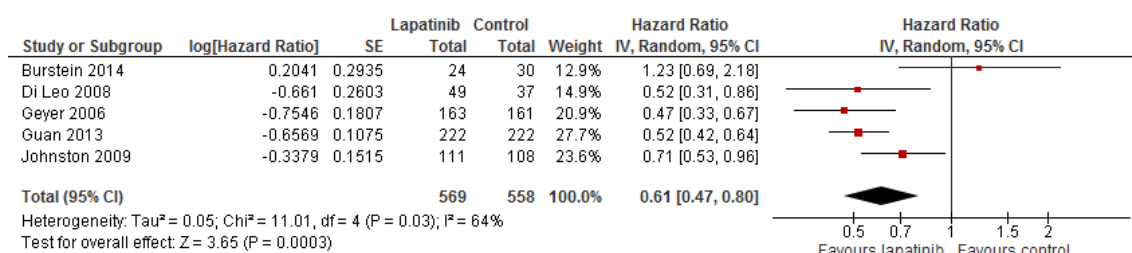
Figura 2 - Metanálise mostrando SG com uso de Lapatinibe e associação de quimioterapia ou hormonioterapia



4.5.1.2 Sobrevida livre de progressão (SLP)

Esta análise mostrou que Lapatinibe, associado com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha, para pacientes com HER2 superexpresso em câncer de mama avançado (fases III, IV), diminui a probabilidade de eventos de progressão tumoral ou morte por qualquer causa em qualquer ponto do tempo em 42% (*Hazard Ratio* 0.58, 95% CI (0.50 to 0.67); participantes= 1127; estudos= 5) $p < 0,00001$.

Figura 3 - Metanálise mostrando SLP com uso de Lapatinibe e associação de quimioterapia ou hormonioterapia



4.5.1.3 Qualidade de vida

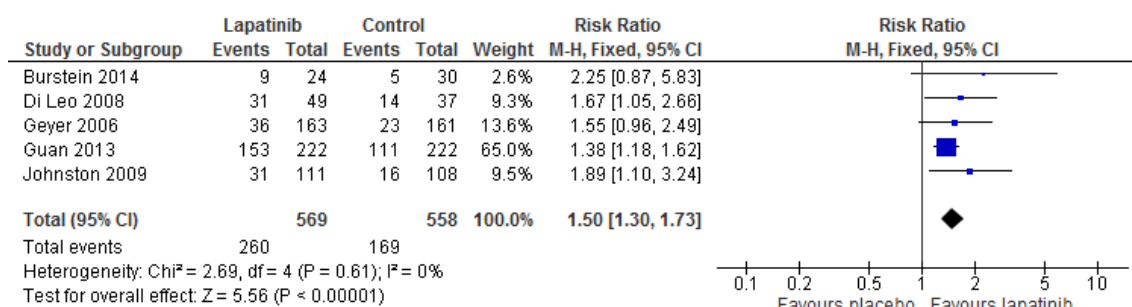
Nenhum estudo analisou este desfecho

4.5.2 Desfechos secundários

4.5.2.1 Resposta tumoral

Esta análise demonstrou que Lapatinibe, associado com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha, para pacientes com HER2 superexpresso com câncer de mama avançado (estádios III ou IV), aumenta a resposta completa ou parcial do tumor (*Odds Ratio* 1,5 [1,3, 173] p<0, 00001;). Heterogeneidade: Chi²= 2.69 df =4; I²=0. Número necessário a tratar para um benefício adicional=14.

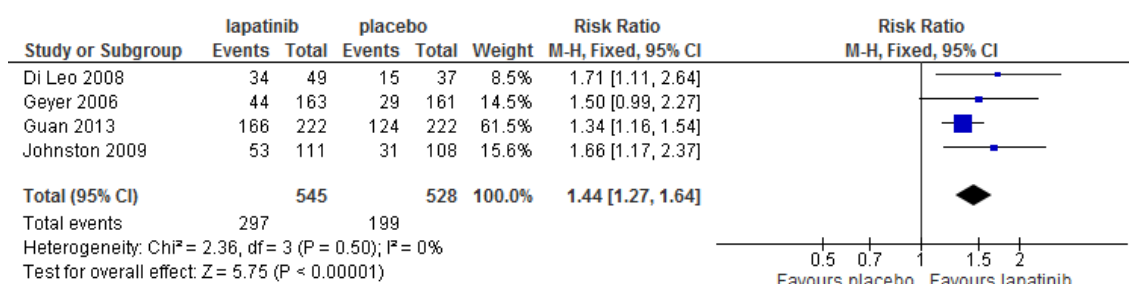
Figura 4 - Metanálise mostrando a resposta tumoral entre a associação de Lapatinibe e quimioterapia e hormonioterapia



4.5.2.2 Benefício clínico

Esta análise demonstrou que Lapatinibe, associado com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha, para pacientes com HER2 superexpresso com câncer de mama avançado (estádios III ou IV), aumenta a proporção de pacientes com resposta completa ou parcial ou doença estável que dura mais de seis meses (RR 1,44, IC 95% 1,27 a 1,64; participantes= 1073; estudos= 4, $I^2= 0$) $p < 0,00001$. Número necessário a tratar para um benefício adicional =14.

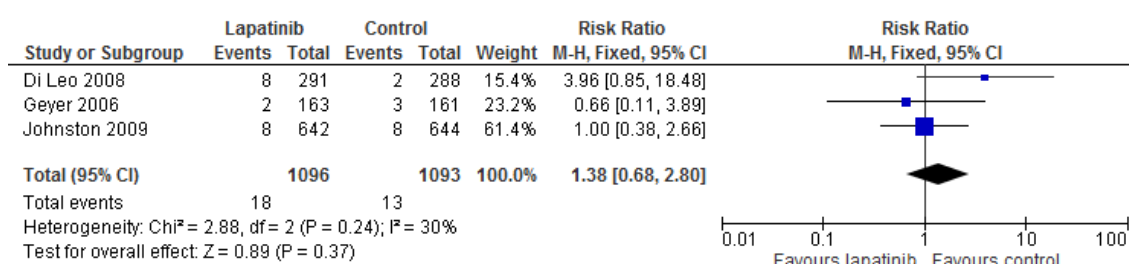
Figura 5 - Metanálise mostrando o benefício clínico entre a associação de Lapatinibe e quimioterapia e hormonioterapia



4.5.2.3 Óbito relacionado à intervenção

Esta análise mostrou que Lapatinibe, associado com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama em estádios avançados (III ou IV) não influenciou o risco de morte relacionado com o tratamento (RR 1,38, IC 95% 0,68 a 2,80; participantes =2189 estudos =5 $I^2=30$ $p=0,55$)

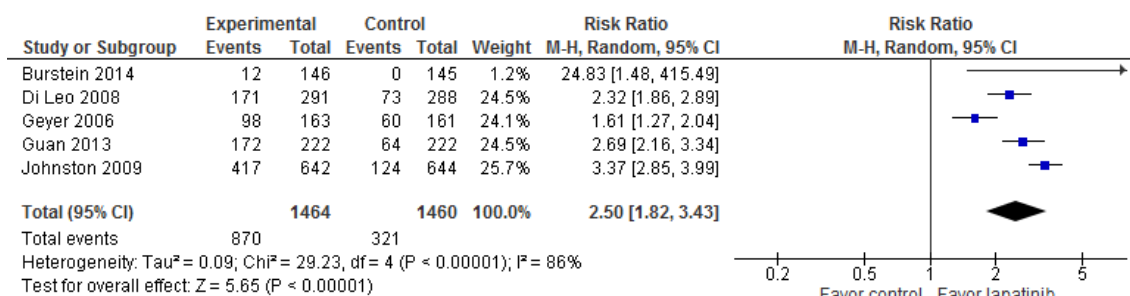
Figura 6 - Metanálise mostrando óbito relacionado ao uso do Lapatinibe com quimioterapia ou hormonioterapia



4.5.2.4 Diarreia

Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama avançado (estádio III ou IV), aumenta o risco de diarreia (RR 2,5, 95 IC 1,82 a 3,43; participantes= 2924 estudos 5; $I^2 = 86\%$ $p < 0,00001$). Número necessário a tratar para um resultado prejudicial adicional = 3.

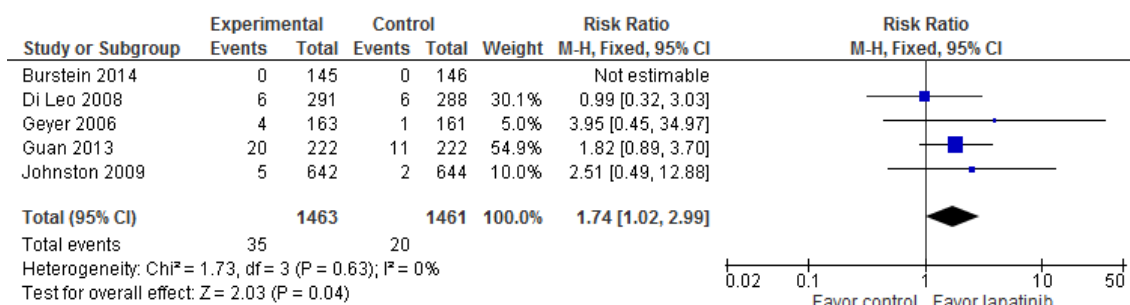
Figura 7 - Metanálise mostrando diarreia com a associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia



4.5.2.5 Eventos Cardíacos

Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama avançado (estádio III ou IV), aumenta o risco de eventos cardíacos (RR 1,74, 95 % IC 1,02 a 2,99; participantes 2633 estudos= 5; $I^2 = 0\%$ $p = 0,04$). Número necessário a tratar para um resultado prejudicial adicional = 125.

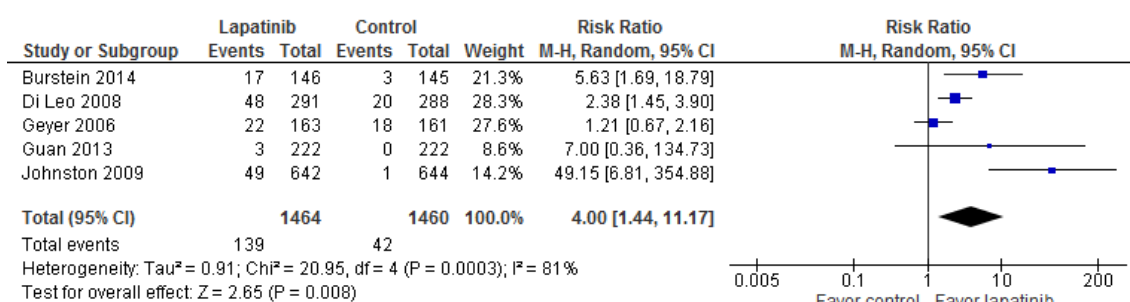
Figura 8 - Metanálise mostrando eventos cardíacos com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia



4.5.2.6 Descontinuidade de tratamento

Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama avançado (estádio III ou IV), aumenta o risco de descontinuidade de tratamento (RR 4,00, 95 % IC 1,44 a 11,17; participantes = 2924 = 5; $I^2 = 81\%$ $p = 0,0003$). Número necessário a tratar para um resultado prejudicial adicional = 4.

Figura 9 - Metanálise mostrando descontinuidade de tratamento com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia

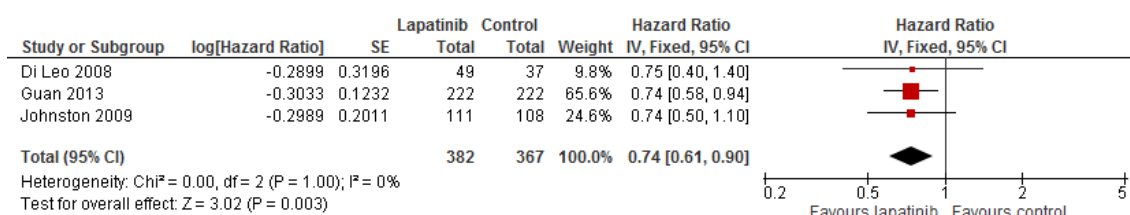


4.6 Análise de subgrupo e heterogeneidade

4.6.1 Lapatinibe em tratamento na primeira linha

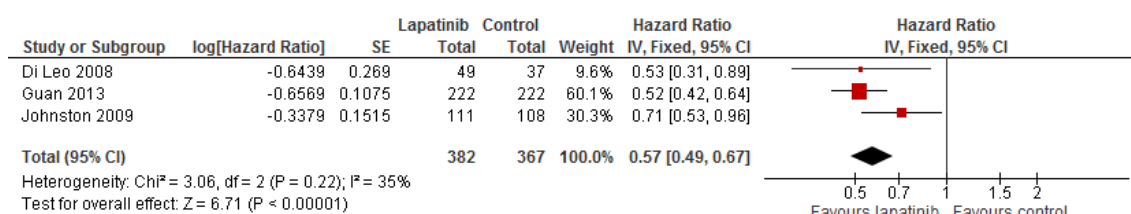
SG: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira para doentes com câncer de mama avançado (estádio III ou IV), diminui a probabilidade de morte em qualquer ponto do tempo em 26% (*Hazard Ratio* 0,74, (0, 61, 0,90) IC 95% $p = 0,003$; participantes = 749, estudos 3).

Figura 10 - Metanálise mostrando o resultado do uso de Lapatinibe em primeira linha na SG em associação com quimioterapia ou hormonioterapia



SLP: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de primeira para doentes com câncer de mama avançado (estádio III ou IV), diminui a probabilidade de morte ou progressão da doença em 43% (*Hazard Ratio* 0,57 (0,49, 0,67) IC 95% 0<0,00001; participantes= 749; estudos= 3.

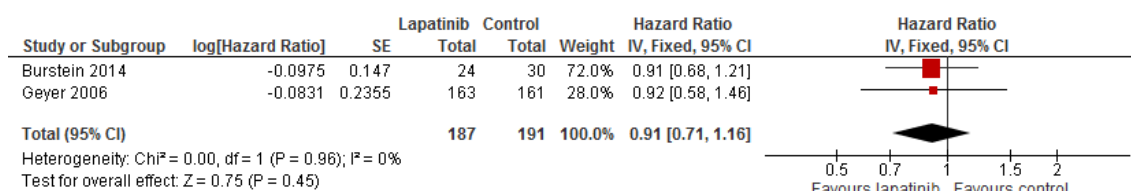
Figura 11 - Metanálise mostrando o resultado do uso do Lapatinibe em primeira linha na SLP em associação com quimioterapia ou hormonioterapia



4.6.2 Lapatinibe em tratamento na segunda linha

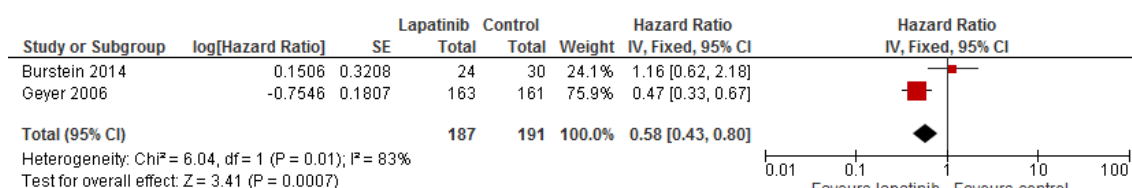
SG: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de segunda linha para doentes com câncer de mama avançado (estádio III ou IV), não influenciam a probabilidade em diminuir morte, em qualquer ponto do tempo (HR 0,91 (0,71, 1,16), p =0,45 participantes = 854 estudos= 2

Figura 12 - Metanálise mostrando a SG com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia no tratamento de segunda linha



SLP: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de segunda linha para doentes com câncer de mama avançado (estádio III ou IV), diminui a probabilidade da progressão do tumor ou morte em qualquer ponto do tempo em 42% HR 0,58 (0,43, 0,80), IC 95% p= 0,0007 participantes= 378, estudos 2.

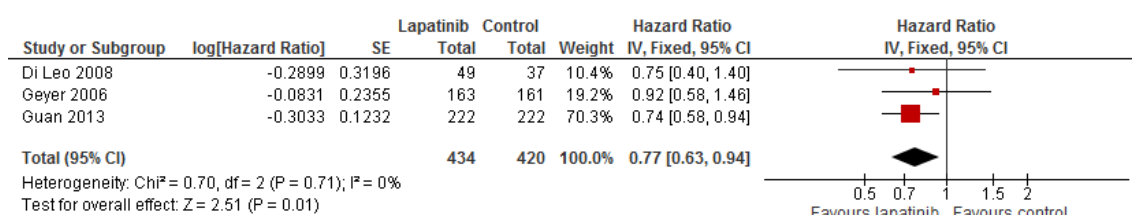
Figura 13 - Metanálise mostrando a SLP com associação de Lapatinibe e quimioterapia ou hormonioterapia no tratamento de segunda linha



4.6.3 Lapatinibe associado à quimioterapia

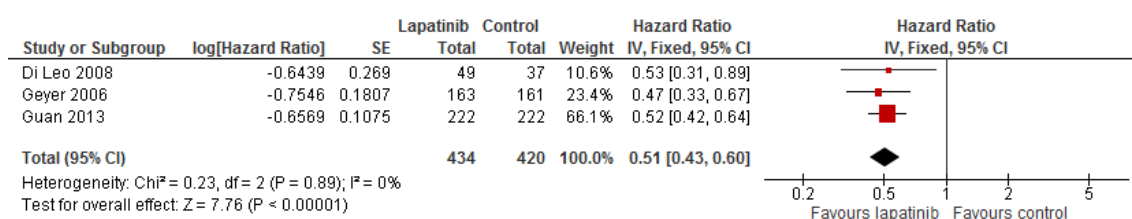
SG: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama avançado HER 2 + (estádio III ou IV) diminui a probabilidade de morte em qualquer ponto do tempo em 23% (*Hazard Ratio* 0,77 (0,63, 0,94) IC 95% $p = 0,01$ participantes = 854; estudos = 3.

Figura 14 - Metanálise mostrando a SG na associação de Lapatinibe e quimioterapia



SLP: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com quimioterapia, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama avançado HER2+ (estádio III ou IV), diminui a probabilidade de eventos de progressão do tumor ou morte por qualquer causa, em qualquer ponto do tempo, em 49% (*Hazard Ratio* 0,51 (0,43, 0,60), IC 95% $p < 0,00001$, participantes = 854; estudos = 3.

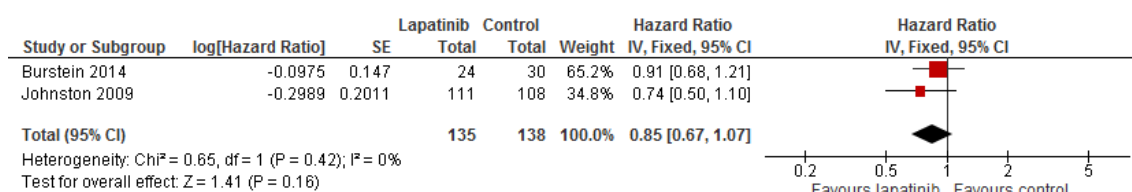
Figura 15 - Metanálise mostrando SLP na associação de Lapatinibe e quimioterapia



4.6.4 Lapatinibe associado à hormonioterapia

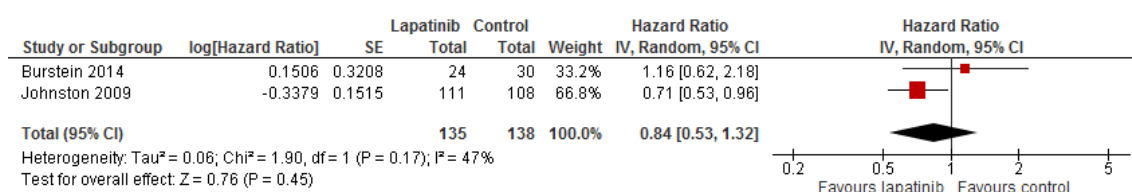
SG: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama avançado HER2 + (estádio III ou IV), não influencia a probabilidade de diminuição de mortes (HR 0,85, IC 95% 0,67 a 1,07 p=0,16; participantes =273 estudos 2).

Figura 16 - Metanálise mostrando SG na associação de Lapatinibe e hormonioterapia



SLP: Esta análise mostrou que Lapatinibe, associada com terapia hormonal, como terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer de mama avançado HER2 + (estádio III ou IV), não influencia a probabilidade de progressão do tumor ou morte (HR 0,84, 95% IC 0, 53 a 1,32; p= 0,45 participantes= 273; estudos 2).

Figura 17 - Metanálise mostrando SLP na associação de Lapatinibe e hormonioterapia



4.7 Efeitos Adversos

O estudo de Geyer et al. (2006) incluiu 324 pacientes com HER2 superexpresso metastático de câncer de mama; 163 pacientes usaram Lapatinibe mais Capecitabina e 161pacientes usaram Capecitabina. No grupo que usou Lapatinibe, ocorreram 592 eventos adversos, sendo o mais frequente a diarreia em 92 pacientes; o grupo controle apresentou 498 eventos adversos, entre eles 60 foram diarreia.

Os estudos de Di Leo et al. (2008), Johnston et al. (2009) e Burstein et al. (2014) incluíram pacientes com câncer avançado de mama com e sem HER2 superexpresso e, no final, eles realizaram análise de subgrupo dos pacientes com HER2 superexpresso e mostraram os resultados de eficácia para esses pacientes, mas eles não relataram a incidência de eventos adversos da análise de subgrupo. Eles mostraram apenas a incidência de eventos adversos para o conjunto da população.

O estudo de Burstein et al. (2014) incluiu 295 pacientes com câncer de mama avançado, sendo 148 pacientes no grupo de Lapatinibe e Fulvestrano, e 147 pacientes no grupo de Fulvestrano mais placebo. Os pacientes HER2 superexpresso foram identificados em uma análise retrospectiva: eram 24 pacientes no grupo Lapatinibe e 30 pacientes no grupo de Fulvestrano. Eles não relataram a incidência de eventos adversos para este subgrupo de pacientes.

Di Leo et al. (2008) incluiu 579 pacientes com câncer de mama avançado, sendo 291 pacientes no grupo Lapatinibe mais Paclitaxel, e 288 pacientes no grupo Paclitaxel mais placebo. Houve 86 pacientes HER2 superexpresso identificados em uma análise retrospectiva: 49 pacientes no braço Paclitaxel mais Lapatinibe, e 37 pacientes no braço Paclitaxel mais placebo. Ocorreram 794 eventos adversos no grupo com Lapatinibe, sendo o mais comum diarreia (171 eventos) e no grupo sem Lapatinibe, ocorreram 581 eventos adversos e diarreia (73 eventos).

Johnston et al. (2009) incluiu 1286 pacientes com câncer de mama avançado com receptor hormonal de estrogênio positivo e / ou receptor de progesterona positivo. Ocorreram 1493 eventos, no grupo com placebo e Letrozol sendo o evento mais comum diarreia, (124 eventos) e no grupo Lapatinibe e Letrozol ocorreram 2359 eventos, sendo a diarreia o evento mais comum (417 eventos).

Guan et al. (2013) incluiu 444 pacientes com câncer de mama avançado: 222 pacientes no grupo de Lapatinibe e Paclitaxel e 222 pacientes no grupo Lapatinibe e placebo, todos com HER2 superexpresso. Ocorreram 973 eventos no grupo Lapatinibe e Paclitaxel, sendo a diarreia o evento mais comum (172 eventos) e neutropenia (170 eventos). Ocorreram 572 eventos no grupo Paclitaxel e placebo, sendo 64 eventos de diarreia e 59 eventos de neutropenia (os eventos mais comuns), havendo descontinuidade de tratamento em 13% dos pacientes no grupo do Lapatinibe e Paclitaxel e 10% no grupo Paclitaxel e placebo.

4.8 Análise sensibilidade

Planejou-se uma análise de sensibilidade, considerando os riscos de vieses de cada estudo e fontes de financiamento. Estas análises não foram realizadas, pois todos os estudos incluídos foram financiados pela mesma indústria farmacêutica e todos os estudos foram avaliados de forma semelhante em relação aos riscos de vieses. Talvez o fato tenha ocorrido porque os centros de pesquisa e os autores eram comuns em alguns estudos, apesar de as abordagens serem diferentes.

5 DISCUSSÃO

5.1 Sínteses dos principais resultados

Há evidências de que Lapatinibe, associada à quimioterapia, em terapia de primeira linha, para pacientes com câncer de mama avançado (fases III e IV) e superexpressão de HER2, diminui a probabilidade de progressão do tumor e morte em comparação com pacientes que receberam a quimioterapia sozinha.

Há evidências de que Lapatinibe, associado à quimioterapia ou terapia hormonal, na terapia de primeira ou segunda linha para doentes com câncer da mama em estádios avançados (III e IV), aumenta os efeitos adversos relacionados com a droga e o número de tratamentos interrompidos.

Lapatinibe associado à quimioterapia ou terapia hormonal, como terapia de segunda linha, diminui a probabilidade da progressão do tumor, mas não influencia a probabilidade de morte.

Lapatinibe, associado à terapia hormonal, não influencia a probabilidade da progressão do tumor e morte.

5.2 Completude e aplicabilidade geral de provas

Esta avaliação incluiu cinco estudos multicêntricos realizados em vários países diferentes. Por vezes, o mesmo centro participou de mais de um estudo. Todos os estudos foram patrocinados pela mesma empresa. Juntos, os estudos incluíram 2924 participantes com câncer de mama avançado (estágios III e IV e ECOG 0, 1 ou 2). Dois estudos incluíram participantes somente com superexpressão de HER2 e em outros três estudos, os participantes com superexpressão de HER2 formaram subgrupos e foram identificados retrospectivamente. Juntos, eles incluem 1127 participantes com superexpressão de HER2, sendo 569 participantes no grupo Lapatinibe e 558 participantes no grupo controle, todos esses participantes foram utilizados para o cálculo de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Os três estudos que analisaram os participantes com HER2 superexpresso como subgrupos, apresentaram a análise de efeitos adversos relacionados com a droga considerando a todos os participantes, independente o *status* de HER2. Nenhum dos estudos analisou Qualidade de vida e Custo.

5.3 Qualidade da evidência

Todos os estudos foram patrocinados pela mesma empresa, alguns autores participaram de mais de um estudo e há autores que participaram de quatro estudos. Talvez essa interface entre todos os ensaios tenha contribuído para que todos eles tenham obtido avaliação semelhante relacionada com os riscos de distorção: risco claro de viés na geração de sequência aleatória, alocação sigilosa, ou cegamento dos participantes e avaliação dos resultados.

5.4 Vieses potenciais no processo de revisão

Estamos confiantes de que a pesquisa ampla da literatura utilizada nesta revisão tenha capturado a maior parte da literatura relevante publicada e minimizado a probabilidade de que nós tenhamos perdido experiências relevantes. No entanto, alguns ensaios podem nunca ter sido publicados e há possibilidade de que os ensaios identificados sejam aqueles que mostram os efeitos do tratamento mais fortes, o que é, também, uma ameaça potencial para a validade.

5.5 Acordos e desacordos com outros estudos ou avaliações

Riera et al. (2009) incluiu apenas um estudo (GEYER et al., 2006), concluindo de forma semelhante ao estudo que ela analisou, mostrando aumento de SLP com uso de Lapatinibe.

Yip et al. (2010) incluiu 3 estudos (GEYER et al., 2006; JOHNSTON et al., 2009; DI LEO et al., 2008), avaliou os estudos como de boa qualidade e com baixo risco de viés, sem apresentar detalhes dos estudos, calcularam *hazard ratio* para sobrevida global e *odds ratio* para resposta tumoral e benefício clínico, não fizeram menção a efeitos adversos e concluíram que a adição de Lapatinibe no tratamento de câncer de mama avançado acrescenta benefício para os pacientes.

Riemsma (2012) incluíram 18 estudos que comparam Lapatinibe associado à letrozol a outras terapias e concluíram que a associação é superior às outras terapias e recomendam que os achados devam ser analisados com cuidado.

Botrel, Paladini e Clark (2013), incluiu 4 estudos (GEYER et al., 2006; JOHNSTON et al., 2009; DI LEO et al., 2008; GUAN et al., 2013), concluiu que

Lapatinibe associada à outra droga aumenta sobrevida livre de progressão e sobrevida global e os efeitos adversos resultantes do tratamento eram transitórios e média intensidade.

Amir et al. (2014) incluiu 3 estudos (GEYER et al., 2006; JOHNSTON et al., 2009; DI LEO et al., 2008) concluiu que adição de Lapatinibe para pacientes com superexpressão de HER2 é benéfica em relação à sobrevida e progressão do tumor e benefício clínico e é danosa nas pacientes com HER2 negativo pois não acrescenta benefício e aumenta os feitos colaterais.

Esta revisão mostrou que houve benefício na sobrevida global e sobrevida livre de progressão, incluindo 5 estudos (GEYER et al., 2006; JOHNSTON et al., 2009; DI LEO et al., 2008; GUAN et al., 2013, BURSTEIN et al., 2014,) também mostramos que os feitos adversos relacionados com a droga são importantes, não sendo analisada a qualidade de vida nestes estudos, além de considerarmos alto risco de vieses nestes, e todos os estudos foram patrocinados pela mesma empresa.

Ao analisarmos subgrupos, verificamos que Lapatinibe associado à quimioterapia como tratamento de primeira linha aumentou a sobrevida global e sobrevida livre de progressão, porém quando Lapatinibe associado à hormonioterapia em primeira ou segunda linha não aumentou a sobrevida global.

5.6 Conclusão dos autores

O uso de Lapatinibe associado à outra droga diminui a probabilidade de morte (SG) e diminui a probabilidade de eventos (SLP) em mulheres com câncer de mama HER2 superexpresso avançado, com aumento da incidência de efeitos colaterais, e suspensão de tratamentos, porém sem estudos para avaliar a qualidade de vida destes resultados para confirmar sua segurança.

5.7 Implicações para a prática

Além da melhora da sobrevivência, os objetivos do tratamento do câncer de mama avançado são estes: manter uma boa qualidade de vida, melhorar os sintomas causados pela doença e não causar efeitos adversos. Esta avaliação demonstrou que Lapatinibe, associada à quimioterapia para pacientes com câncer de mama avançado (TNM estádios III e IV), diminui a probabilidade de morte e

progressão tumoral, embora aumente o risco de efeitos adversos e interrupção do tratamento. Todos os estudos incluídos foram patrocinados pela mesma empresa e têm quantidade considerável de viés em alguns domínios, sendo que nenhum analisou a qualidade de vida e, ainda não se calculou o tempo médio de sobrevivência de cada grupo. Concluimos que não há evidências seguras para decidir sobre usar ou não usar Lapatinibe.

5.8 Implicações para pesquisa

Câncer da mama avançado está associado à taxa de sobrevivência ruim e má qualidade de vida. É mais que um fardo individual, porque o sofrimento imposto aos pacientes é também um fardo social por sua alta prevalência e custo por tratamento. Não há muitas alternativas eficazes para esses pacientes e quaisquer novas droga devem ser cuidadosamente analisadas. Para Lapatinibe, precisamos de estudos independentes com elevados padrões metodológicos que permitem a análise de todos os resultados importantes, relacionados aos cuidados a esses pacientes

6 CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho: a concepção e a coordenação da avaliação, fornecendo uma perspectiva metodológica, avaliação da qualidade dos trabalhos, avaliação do risco de viés em estudos incluídos, análise de dados, redação e revisão do protocolo. Irá atualizar a revisão.

Sergio Luis Afonso: realizar pesquisas, triagem, buscas, resultados, a organização de recuperação de documentos, triagem de documentos recuperados em relação a critérios elegíveis, avaliação da qualidade dos trabalhos, avaliação do risco de viés em estudos incluídos, extrair dados de documentos, escrever para os autores de artigos para informações adicionais, fornecendo outros dados sobre documentos, obtenção e triagem de dados de estudos não publicados. Escrever o comentário.

Antônio José Maria Cataneo: proporcionar uma perspectiva clínica, análise de dados. Escrever o comentário.

REFERÊNCIAS

- AMIR, E. et al. Lapatinib and HER2 status: results of a meta-analysis of randomized phase III trials in metastatic breast cancer. **Cancer Treat. Rev.**, v. 36, n. 5, p. 410-405, Aug. 2010.
- AARONSON, N. K. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 85, n. 5, p. 365-376, Mar. 1993.
- BASELGA, J. et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER-2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. **J. Clin. Oncology**, v. 14, n. 3, p. 737-744, Mar. 1996.
- BOTREL, T. E.; PALADINI, L.; CLARK, O. A. Lapatinib plus chemotherapy or endocrine therapy (CET) versus CET alone in the treatment of HER-2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Core Evid.**, v. 8, p. 69-78, 2013.
- BRAY, F.; MCCANON, P.; PARKIN, D. M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast Cancer Res.**, v. 6, n. 6, p. 229-239, 2004.
- BURSTEIN, H. J. et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. **J. Clin. Oncology**, v. 19, n. 10, p. 2722-2730, May 2001.
- BURSTEIN, H. J. et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). **J. Clin. Oncol.**, v. 32, n. 35, p. 3959-3966, Dec. 2014.
- CAMERON, D. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 112, n. 3, p. 533-543, Dec. 2008.
- CAMERON, D. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 112, n. 3, p. 533-543, Dec. 2008.
- CAMERON, D. et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. **Oncologist**, v. 15, n. 9, p. 924-934, 2010.
- DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for**

Systematic Reviews of Interventions. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. p. 95-150.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control. Clin. Trials**, v. 7, n. 3, p. 177-188, Sep. 1986.

DI LEO, A. et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, n. 34, p. 5544-5552, Dec. 2008.

DU, F. et al. Effect of hormone therapy on long-term outcomes of patients with human epidermal growth factor receptor 2- and hormone receptor-positive metastatic breast cancer: real world experience in China. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 16, n. 3, p. 903-907, 2015.

EISENHAUER, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur. J. Cancer**, v. 45, n. 2, p. 228-247, Jan. 2009.

ENGEL, J. et al. Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 55, n. 5, p. 1186-1195, Apr. 2003.

FERLAY, J. et al. **GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:** IARC Cancer Base n. 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. Available from: <<http://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>>. Access on: 20 out. 2014.

FRAMPTON, J. E. Lapatinib: a review of its use in the treatment of HER2-overexpressing, trastuzumab-refractory, advanced or metastatic breast cancer. **Drugs**, v. 69, n. 15, p. 2125-2148, Oct. 2009.

GEYER, C. E. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 355, n. 26, p. 2733-2743, Dec. 2006.

GOLDHIRSCH, A. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. **Ann. Oncol.**, v. 20, n. 8, p. 1319-1329, Aug. 2009.

GOMEZ, H. L. et al. A phase II, randomized trial using the small molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib as a first-line treatment in patients with FISH positive advanced or metastatic breast cancer. **J Clin. Oncol.**, v. 23, n. 16, p. 3046, 2005. (June 1 Supplement)

GUAN, Z. et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 31, n. 16, p. 1947-1953, Jun. 2013.

GUTIERREZ, C.; SCHIFF, R. HER2: biology, detection, and clinical implications. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 135, n. 1, p. 55-62, Jan. 2011.

HIGGINS, J. P. et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, v. 327, n. 7414, p. 557-560, Sep. 2003.

HIGGINS, J. P. T.; DEEKS, J. J. Selecting studies and collecting data. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. p. 151-185.

HIGGINS, J. T. P.; ALTMAN, D. G. Assessing risk of bias in included studies. In: HIGGINS, J. T. P.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. p. 187-241.

HUDIS, C. A. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. **N. Engl. J. Med.**, v. 357, n. 1, p. 39-51, Jul. 2007.

IWATA, H. et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and biomarker findings in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer treated with lapatinib in combination with capecitabine: results from 51 Japanese patients treated in a clinical study. **Breast Cancer**, v. 22, n. 2, p. 192-200, Mar. 2015.

JOHNSTON, S. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 27, n. 33, p. 5538-5546, Nov. 2009.

KEEFE, D. L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. **Cancer**, v. 95, n. 7, p. 1592-1600, Oct. 2002.

KESISIS, G. et al. Biological markers in breast cancer prognosis and treatment. **J. BUON**, v. 15, n. 3, p. 447-454, Jul./Sep. 2010.

LAU, J. et al. The case of the misleading funnel plot. **BMJ**, v. 333, n. 7568, p. 597-600, Sep. 2006.

MANTEL, N.; HAENSZEL, W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 22, n. 4, p. 719-748, 1959.

MOJA, L. et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer [Protocol]. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 4, 2008. CD006243.

MOJA, L. et al. Trastuzumab containing regimens for metastatic breast cancer [Protocol]. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 1, 2009. CD006242.

MOY, B.; GOSS, P E. Lapatinib: current status and future directions in breast cancer. **Oncologist**, v. 11, n. 10, p. 1047-1057, Nov./Dec. 2006.

NAGY, P. et al. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. **Cancer Res.**, v. 65, n. 2, p. 473-482, Jan. 2005.

PAL, S. K.; PEGRAM, M. HER2 targeted therapy in breast cancer beyond... herceptin. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 8, n. 3, p. 269-277, Sep. 2007.

PARMAR, M. K.; TORRI, V.; STEWART, L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. **Stat. Med.**, v. 17, n. 24, p. 2815-2834, Dec. 1998.

PEREZ, E. A. et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. **Mayo Clin. Proc.**, v. 83, n. 6, p. 679-686, Jun. 2008.

RIEMSMA, R. et al. Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive(HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer (MBC). **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 28, n. 8, p. 1263-1279, Aug 2012.

RIERA, R. et al. Lapatinib for treatment of advanced or metastasized breast cancer: systematic review. **São Paulo Med. J.**, v. 127, n. 5, p. 295-301, Sep. 2009.

ROSS, J. S. Update on HER2 testing for breast and upper gastrointestinal tract cancers. **Biomarker Med.**, v. 5, n. 3, p. 305-318, Jun. 2011.

SÁEZ, R. et al. p95HER-2 predicts worse outcome in patients with HER-2-positive breast cancer. **Clin. Cancer Res.**, v. 12, n. 2, p. 424-431, Jan. 2006.

SCHWARTZBERG, L. S. et al. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. **Oncologist**, v. 15, n. 2, p. 122-129, 2010.

SEIDMAN, A. D. et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. **J. Clin. Oncol.**, v. 19, n. 10, p. 2587-2595, May 2001.

SLAMON, D. J. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. **Science**, v. 235, n. 4785, p. 177-182, Jan. 1987.

SLAMON, D. J. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. **Science**, v. 244, n. 4905, p. 707, 712, May 1989.

SPECTOR, N. et al. HER2 therapy. Small molecule HER-2 tyrosine kinase inhibitors. **Breast Cancer Res.**, v. 9, n. 2, p. 205-213, Mar. 2007.

STERNE, J. A. C.; EGGER, M.; MOHER, D. Addressing reporting biases. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Chichester: John Wiley & Sons, 2008. p. 297-333.

STERNE, J. A. et al. Statistical methods for assessing the influence of study characteristics on treatment effects in 'meta-epidemiological' research. **Stat. Med.**, v. 21, n. 11, p. 1513-1524, Jun. 2002.

STOCKLER, M. et al. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. **Cancer Treat. Rev.**, v. 26, n. 3, p. 151-168, Jun. 2000.

SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER). **Cancer Statistics Review**: 1975-2008. Bethesda: National Cancer Institute, 2011. Available from: <<http://seer.cancer.gov/esr/1975-2008>>. Access on: 20 out. 2014.

THERASSE, P. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 92, n. 3, p. 205-216, Feb. 2000.

XIA, W. et al. Truncated ErbB2 receptor (p95ErbB2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with ErbB3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. **Oncogene**, v. 23, n. 3, p. 646-653, Jan. 2004.

YARDEN, Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. **Eur. J. Cancer**, v. 37, n. 4, p. 3-8, Sep. 2000.

YIP, A. Y. et al. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. **Anticancer Drugs**, v. 21, n. 5, p. 487-493, Jun. 2010.

APÊNDICE A – Estratégias de busca

MEDLINE (via OvidSP)

▲ Searches

- 1 randomized controlled trial.pt.
- 2 controlled clinical trial.pt.
- 3 randomized.ab.
- 4 placebo.ab.
- 5 drug therapy.fs.
- 6 randomly.ab.
- 7 trial.ab.
- 8 groups.ab.
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 exp Breast Neoplasms/
- 11 (advance* adj6 breast adj6 cancer\$.mp.
- 12 (advance* adj6 breast adj6 neoplasm\$.mp.
- 13 (advance* adj6 breast adj6 carcinoma\$.mp.
- 14 (advance* adj6 breast adj6 tumour\$.mp.
- 15 (advance* adj6 breast adj6 tumor\$.mp.
- 16 (metasta* adj6 breast adj6 cancer\$.mp.
- 17 (metasta* adj6 breast adj6 neoplasm\$.mp.
- 18 (metasta* adj6 breast adj6 carcinoma\$.mp.
- 19 (metasta* adj6 breast adj6 tumour\$.mp.
- 20 (metasta* adj6 breast adj6 tumor\$.mp.
- 21 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
- 22 exp Quinazolines/
- 23 lapatinib.mp.
- 24 GW-282974X.mp.
- 25 GW282974X.mp.
- 26 GW572016.mp.

- 27 GW 572016.mp.
- 28 GW-572016.mp.
- 29 lapatinib ditosylate.mp.
- 30 lapatinib ditosylate.mp.
- 31 Tykerb.mp.
- 32 Tyberk.mp.
- 33 Quinazoline\$.mp.
- 34 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33
- 35 9 and 21 and 34
- 36 Animals/
- 37 Humans/
- 38 36 not 37
- 39 35 not 38

EMBASE (via Embase.com)

1. random* OR factorial* OR crossover* OR (cross AND over*) OR placebo*
OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR
volunteer* OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp
OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp
2. 'advanced breast cancer'/exp OR 'advanced breast cancer'
3. 'advanced breast carcinoma'
4. 'advanced breast neoplasm'
5. 'advanced breast tumour'
6. 'advanced breast tumor'
7. 'metastatic breast cancer'/exp OR 'metastatic breast cancer'
8. 'metastatic breast carcinoma'
9. 'metastatic breast neoplasm'
10. 'metastatic breast tumour'
11. 'metastatic breast tumor'
12. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13. 'lapatinib'/exp OR lapatinib

14. 'gw 282974x'
15. 'gw282974x'
16. 'gw572016'/exp OR 'gw572016'
17. 'gw 572016'/exp OR 'gw 572016'
18. 'lapatinib ditosylate'/exp OR 'lapatinib ditosylate'
19. 'tykerb'/exp OR tykerb
20. 'quinazoline'/exp OR 'quinazoline'
21. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
22. #1 AND #12 AND #21
23. #22 AND [humans]/lim AND [embase]/lim

Web Of Science (via ISI Web Of Knowledge)

Topic=(breast cancer AND (advance* breast cancer OR metastatic breast cancer))
 AND Topic=(lapatinib OR GW-282974X OR GW 282974X OR GW282974X OR
 GW572016 OR GW 572016 OR Quinazoline OR tyberk OR tykerb)
 Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-
 SSH, CCR-EXPANDED, IC.

CENTRAL

- #1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
- #2 advance* breast cancer* or advance* breast neoplasm* or advance* breast carcinoma* or advance* breast tumour* or advance* breast tumor* or metastatic breast cancer* or metastatic breast neoplasm* or metastatic breast carcinoma* or metastatic breast tumour* or metastatic breast tumor*
- #3 #1 or #2
- #4 lapatinib or Quinazoline* or GW-282974X or GW282974X or GW572016 or GW 572016 or GW-572016 or lapatinib ditosylate or Tykerb or Tyberk
- #5 MeSH descriptor: [Quinazolines] explode all trees
- #6 #4 or #5
- #7 #3 and #6

WHO ICTRP Search Portal

Basic Searches:

1. Lapatinib for women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer
2. Metastatic breast cancer AND lapatinib
3. HER2 overexpressing metastatic breast cancer AND lapatinib
4. Metastatic breast cancer AND quinozoline
5. HER2 overexpressing metastatic breast cancer AND quinozoline

Advanced Searches:

1. Title: Lapatinib for women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer

Recruitment Status: ALL

2. Condition: advanced breast cancer

Intervention: lapatinib OR quinozoline% OR tykerb OR GW282974X OR GW572016 OR GW-282974X OR GW-572016

Recruitment Status: ALL

3. Condition: metastatic breast cancer

Intervention: lapatinib OR quinozoline% OR tykerb OR GW282974X OR GW572016 OR GW-282974X OR GW-572016

Recruitment Status: ALL

4. Condition: HER2 overexpressing metastatic breast cancer

Intervention: lapatinib OR quinozoline% OR tykerb OR GW282974X OR GW572016 OR GW-282974X OR GW-572016

Recruitment Status: ALL

ClinicalTrials.gov

Basic Searches:

1. Lapatinib for women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer
2. Metastatic breast cancer AND lapatinib
3. HER2 overexpressing metastatic breast cancer AND lapatinib

4. Metastatic breast cancer AND quinozoline
5. HER2 overexpressing metastatic breast cancer AND quinozoline

Advanced Searches:

1. Title: Lapatinib for women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer

Recruitment: All studies

Study Results: All studies

Study Type: All studies

Gender: All studies

2. Condition: advanced breast cancer

Intervention: lapatinib OR quinozoline* OR tykerb OR GW282974X OR GW572016
OR GW-282974X OR GW-572016

Recruitment: All studies

Study Results: All studies

Study Type: All studies

Gender: All studies

3. Condition: metastatic breast cancer

Intervention: lapatinib OR quinozoline* OR tykerb OR GW282974X OR GW572016
OR GW-282974X OR GW-572016

Recruitment: All studies

Study Results: All studies

Study Type: All studies

Gender: All studies

4. Condition: HER2 overexpressing metastatic breast cancer

Intervention: lapatinib OR quinozoline* OR tykerb OR GW282974X OR GW572016
OR GW-282974X OR GW-572016

Recruitment: All studies

Study Results: All studies

Study Type: All studies

Gender: All studies

Critérios de terminologia comum do Instituto Nacional do Câncer para eventos adversos (CTCAE, versão 3.0)

Leve (grau 1), moderado (grau 2), grave (grau 3), ou desativando risco de vida (grau 4), ou fatal (grau 5).

Classificação do câncer de mama

Painel de Imunoistoquímica

Subtipo molecular	RE	RP	HER2	CK5/CK17
Luminal A	+	+	-	-
Luminal B	+	+ / -	+ / -	-
HER2+	-	+ / -	+	-
Basal-like-like	-	-	-	+

ESTADIAMENTO CLÍNICO (AJCC, 2010)

Descrição do TNM

T1 ≤ 2 cm (**T1mi** – microinvasão ≤ 0,1 cm; **T1a** > 0,1 e ≤ 0,5 cm; **T1b** > 0,5 e ≤ 1 cm; **T1c** > 1 e ≤ 2 cm); **T2** > 2 e ≤ 5 cm; **T3** > 5 cm; **T4**: qualquer tamanho, com extensão direta para a parede torácica (**T4a**), pele (**T4b**) ou ambos (**T4c**); (**T4d**) câncer inflamatório. **N0**: sem metástase regional; **N1**: metástase para linfonodos (LNs) axilares ipsilaterais móveis; **N2a**: metástase para LNs axilares ipsilaterais fixos entre eles ou a outras estruturas; **N2b**: metástase clinicamente aparente apenas em LNs da cadeia mamária interna ipsilateral, na ausência de metástase clinicamente aparente na cadeia axilar; **N3a**: metástase para LNs da cadeia infraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar; **N3b**: metástase clinicamente aparente na cadeia mamária interna ipsilateral, na presença de metástase clinicamente positiva na região axilar; **N3c**: metástase na cadeia supraclavicular ipsilateral, com ou sem envolvimento da cadeia axilar ou mamária interna. **M1**: metástase à distância.

Agrupamento TNM simplificado

IA: T1N0M0; **IB**: T0-1N1mi M0; **IIA**: T0-1N1M0 ou T2N0M0; **IIB**: T2N1M0 ou T3N0M0; **IIIA**: T0-2N2M0 ou T3N1-2M0; **IIIB**: T4N0-2M0; **IIIC**: qqTN3M0; **IV**: qqTqqNM1.

ANEXO A – Revisão publicada na Cochrane**Lapatinib for advanced breast cancer overexpressing HER2
(Review)**

Afonso SL, Cataneo AJM, de Oliveira Carvalho PE



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2015, Issue 10

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

