

# MANUAL DE DIRETRIZES

TEMA:

## Tumores Her2

**Pacientes com tumores HER2-Low devem ser tratadas com terapias anti-HER2?**

André Mattar

Página 4

**Deve-se indicar terapia anti-HER2 para tumores pT1a?**

Rodrigo Gonçalves

Página 16

**Há espaço para o uso de T-DM1 em câncer de mama HER2-positivo estadio clínico I?**

Carlos Henrique dos Anjos

Página 26

## **MEMBROS DA DIRETORIA ( 2020-2022)**

### **Presidente:**

**Guilherme Novita Garcia**

### **Vice-Presidente:**

**Eduardo Pessoa**

### **Membros:**

**Adriana Yoshimura - 1º secretária**

**Joaquim Araújo Neto - 2º secretário**

**André Mattar - 1º tesoureiro**

**Fábio Bagnoli - 2º tesoureiro**

**Marcelo Madeira - Diretor científico**

## **MEMBROS DO CONSELHO CIENTÍFICO ( 2020-2022)**

**Adriana Akemi Yoshimura**

**Ailton Joioso**

**Alfredo Barros**

**André Mattar**

**Carlos Alberto Ruiz**

**Carlos Elias Fristachi**

**Celso Taniguchi**

**Cesar Cabello dos Santos**

**Daniel Tiezzi**

**Edson Mantovani Barbosa**

**Eduardo Carvalho Pessoa**

**Evandro Fallaci**

**Fabiana Makdissi**

**Fábio Bagnoli**

**Fabício Brenelli**

**Felipe Andrade**

**Fernando Schuh**

**Gil Facina**

**Grasiela Benini**

**Guilherme Novita**

**Gustavo de Souza**

**Idam de Oliveira Jr.**

**Ivo Carelli**

**João Auler Paloschi**

**João Bosco Borges**

**Joaquim Teodoro**

**José Francisco Rinaldi**

**José Luiz Esteves**

**José Ricardo Paciência**

**José Roberto Filassi**

**Julio Cesar Narciso Gomes**

**Jurandyr Moreira Andrade**

**Juvenal Mottola Jr.**

**Luiz Antonio Brondi**

**Luiz Henrique Gebrim**

**Marcelo Antonini**

**Odair Ferraro**

**Paulo Pirozzi**

**Renato Torresan**

**Vicente Tarricone Junior**

## TUMORES HER-2

### Marcelo Madeira

*Professor Associado da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein;-  
Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional São Paulo;-  
Mestre e Doutor em Ciências pela UNIFESP – Escola Paulista de Medicina.*

O câncer de mama é uma doença heterogênea e complexa e pode expressar, em níveis variados, a proteína HER2.

No passado, as pacientes acometidas por tumores HER2-positivos apresentavam prognóstico reservado. No entanto, com o advento das drogas alvo, há aproximadamente três décadas, o prognóstico deste subtipo neoplásico melhorou bastante.

Este é certamente um dos temas mais interessantes e promissores da oncologia mamária. Recentemente, os resultados do estudo de fase III DESTINY-Breast 04 apresentado em sessão plenária da ASCO-2022 e publicado simultaneamente no New England Journal of Medicine acrescentaram novas informações e perspectivas para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo.

Posteriormente, em decisão baseada nestes resultados no DESTINY-Breast 04, o FDA (Food and Drug Administration) aprovou o tratamento com o anticorpo droga-conjugado trastuzumabe deruxtecana nos EUA para pacientes com neoplasia mamária HER2-Low (IH 1+ ou IH 2+ / ISH negativo) irrissecável ou metastático que receberam quimioterapia prévia no cenário metastático ou tiveram recorrência da doença dentro de seis meses após a conclusão da quimioterapia adjuvante.

Este e outros assuntos importantes e até polêmicos a respeito dos tumores HER2-positivos foram discutidos na nossa reunião do dia 30 de junho.

Os textos deste manual sumarizam de maneira objetiva as respostas baseadas na literatura atual às perguntas que foram brilhantemente respondidas pelos nossos convidados:

- 1. Pacientes com tumores HER2-Low devem ser tratadas com terapias anti-HER2? (Dr. André Mattar)**
- 2. Existe um espaço para a terapia anti-HER2 sem quimioterapia? Sim/Não Pacientes idosas ou sem condições clínicas OU todos os cenários? (Dr. Pedro Exman)**
- 3. Deve-se indicar terapia anti-HER2 para tumores pT1a? (Dr. Rodrigo Gonçalves)**
- 4. Doença HER2 positiva cT1c cN0 cM0: cirurgia ou neoadjuvância? (Dr. Carlos Alberto Ruiz)**
- 5. Há espaço para o uso de TDM1 em câncer de mama HER2-positivo EC I? (Dr. Carlos Henrique dos Anjos)**

Boa leitura e um grande abraço a todos!

# PACIENTES COM TUMORES HER2-LOW DEVEM SER TRATADAS COM TERAPIAS ANTI-HER2?

## André Mattar

Mastologista; Doutor em ciências pela Escola Paulista de Medicina - UNIFESP  
Tesoureiro da Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo 2020-2022; Diretor do Núcleo de Oncologia Clínica do Hospital Pérola Byington

## Marina Diógenes

Mastologista; Médica assistente do Hospital Pérola Byington; Médica assistente do serviço de mastologia do Hospital Estadual Vila Alpina.

## Introdução

O câncer de mama é uma doença complexa que possui diferenças histológicas e moleculares que levam a diferentes prognósticos e terapias específicas em cada subtipo. A decisão terapêutica tem sido baseada nos subtipos moleculares com base nas alterações genéticas que estimulam a proliferação celular e que foram traduzidos pela imuno-histoquímica. Entre esses marcadores moleculares estão os receptores hormonais (RH), como os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP), que são proteínas nucleares que se ligam aos hormônios circulantes, mediando seus efeitos celulares no epitélio mamário. Outro marcador muito importante é o receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), determinado pela superexpressão ou amplificação do gene ERB-B2 (receptor tyrosine kinase 2), encontrado em 25 a 30% dos cânceres de mama. O Ki-67 é uma proteína nuclear que é expressa nas células nas fases G1, S e G2, com pico na mitose, e está ausente quando a célula está em repouso (G0). Tem sido sugerido que a expressão elevada da proteína Ki-67 está associada a um pior prognóstico.

De acordo com os diferentes fenótipos obtidos, o carcinoma de mama é classificado em subtipos como luminal A, luminal B, HER-2+ e triplo negativo.

O luminal A está associado a um melhor prognóstico e, pelo fato de os tumores apresentarem RE+, estes possuem boa resposta terapêutica com antiestrogênico. O subtipo luminal B tem maior índice de proliferação celular, o que leva a um pior prognóstico em relação aos tumores luminais A. Ele também está associado ao maior risco de recorrência e à menor sobrevida livre da doença, mostrando beneficiar-se mais do que o subtipo luminal A de quimioterapia associada a antiestrogênicos. Pacientes que apresentam o subtipo triplo negativo normalmente são mais jovens e possuem o pior prognóstico em comparação aos demais e não se beneficiam do uso do trastuzumabe nem de terapias hormonais.

Portadores de carcinoma de mama com superexpressão de HER2+, com ou sem expressão dos receptores hormonais, possuem prognóstico mais reservado e estão mais propensos à recorrência local ou sistêmica. Alguns anticorpos monoclonais foram desenvolvidos para bloquear o HER2, como trastuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado) e pertuzumabe, e seu uso se tornou padrão tanto na neoadjuvância quanto na doença metastática.

Os anticorpos monoclonais droga-conjugada (ADCs) são uma classe terapêutica em franca expansão no tratamento dos tumores sólidos (mama, pulmão, bexiga, etc.). A molécula é composta por um anticorpo monoclonal, um linker e uma droga citotóxica (como exemplo um quimioterápico). O conceito dos ADCs é bastante antigo e data do início de 1900, quando um famoso pesquisador chamado Paul Ehrlich, pela primeira vez, cunhou o termo “bala mágica”, ou seja, um fármaco que pudesse afetar apenas as células doentes (células tumorais), poupando as células saudáveis de nossos corpos. Avanços nas áreas de farmacologia, química e bioquímica ao longo do século propiciaram o desenvolvimento dos atuais ADCs.

Em câncer de mama, os ADCs são compostos por um anticorpo monoclonal, o qual é especificamente desenhado para se conectar a um receptor usualmente e amplamente expresso nas células tumorais (como exemplo podemos pensar no receptor HER2 em células tumorais de câncer de mama, subtipo HER hiperexpresso); um quimioterápico bastante potente; e um linker, que funciona como uma âncora de conexão entre o quimioterápico e o anticorpo. Enquanto o linker permanece intacto, o quimioterápico não é liberado e portanto não tem sua ação iniciada. Esse linker deve ser estável enquanto estiver na circulação sanguínea, evitando assim os efeitos colaterais do quimioterápico, e deve ser rompido uma vez que o ADC é internalizado pela célula tumoral. Como o anticorpo é especificamente desenhado para um receptor expresso na célula tumoral, é esperado que ele se ligue à célula neoplásica e seja internalizado por ela. Uma vez dentro da célula tumoral, o linker é quebrado e o quimioterápico passa a agir. O racional de funcionamento dessa classe farmacológica, que nos remete à famosa história do Cavalo de Troia, foi inicialmente imaginado por Paul Ehrlich há mais de um século e hoje é realidade no tratamento de muitos tumores sólidos.

O primeiro ADC aprovado para câncer de mama foi o T-DM1, que é um medicamento que resulta da associação de trastuzumabe, um anticorpo contra a proteína HER2, com a emtansina (DM1), uma droga que inibe uma proteína essencial para a multiplicação das células nesse subtipo de tumor. Esse conjugado limita a liberação da DM1 (agente citotóxico) para o resto do corpo, aumentando e direcionando a ação da mesma para as células-alvo. Essa seletividade é um grande diferencial do mecanismo de ação desse medicamento, pois permite que ele seja mais eficaz e muito menos tóxico do que a quimioterapia tradicional pois poupa os tecidos saudáveis. Atualmente o T-DM1 é indicado na adjuvância, pois diminui em 50% a chance de recidiva para aquelas pacientes que receberam neoadjuvância e não atingiram resposta completa (Estudo KATHERINE) – Figura 1.

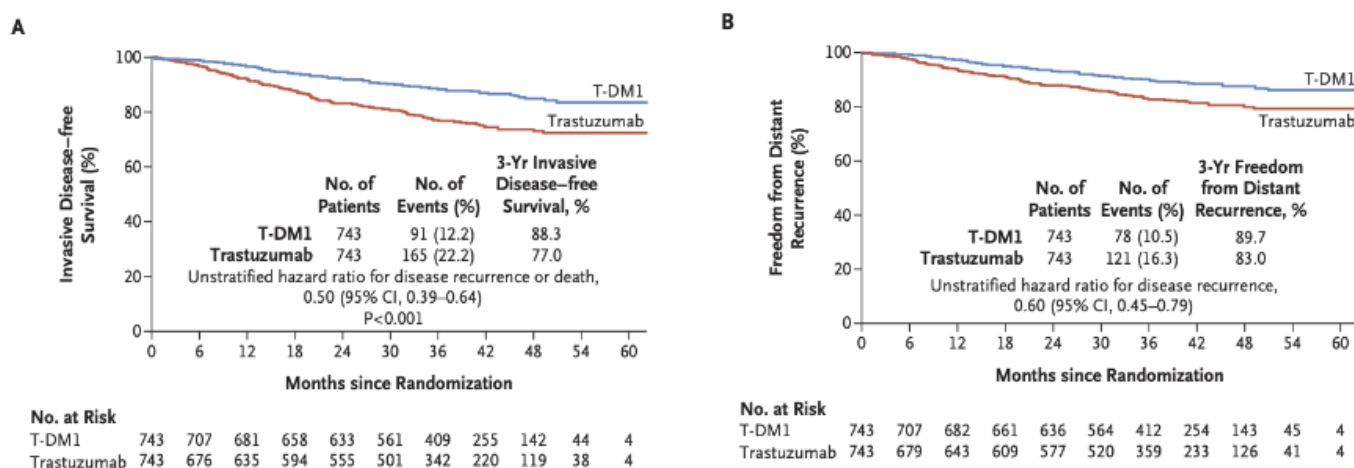
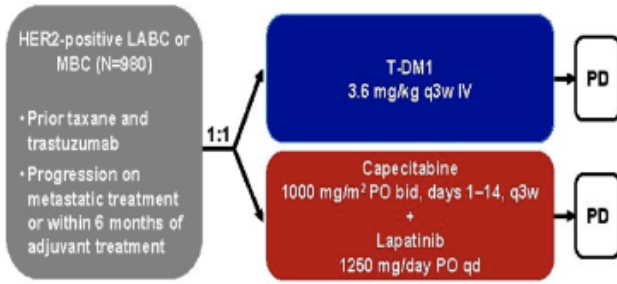


Figura 1: resultados do estudo KATHER1NE

Na doença metastática o T-DM1 é a droga de escolha para a segunda linha de tratamento baseado no estudo Emilia que comparou na segunda linha de tratamento o uso de T-DM1 versus uso de capecitabina e lapatinibe (Figuras 2 e 3)

## EMILIA Study Design



- **Stratification factors:** World region, number of prior chemo regimens for MBC or unresectable LABC, presence of visceral disease
- **Primary endpoints:** PFS by independent review, OS, and safety
- **Key secondary endpoints:** PFS by investigator, ORR, DOR
- **Statistical considerations:** Hierarchical statistical analysis was performed in pre-specified sequential order: PFS by independent review → OS → secondary endpoints
  - PFS analysis: 90% power to detect HR=0.75; 2-sided alpha 5%
  - OS analyses: 80% power to detect HR=0.80; 2-sided alpha 5%

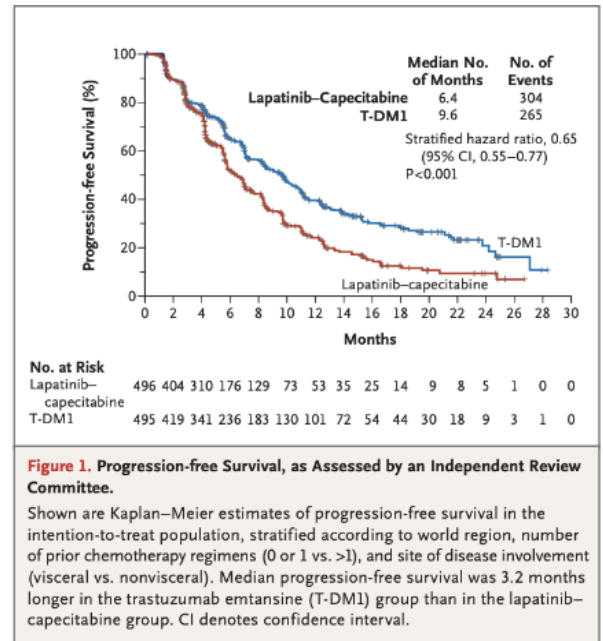


Figure 1. Progression-free Survival, as Assessed by an Independent Review Committee.

Shown are Kaplan-Meier estimates of progression-free survival in the intention-to-treat population, stratified according to world region, number of prior chemotherapy regimens (0 or 1 vs. >1), and site of disease involvement (visceral vs. nonvisceral). Median progression-free survival was 3.2 months longer in the trastuzumab emtansine (T-DM1) group than in the lapatinib-capecitabine group. CI denotes confidence interval.

Figura 2: Desenho do estudo EMILIA

Figura 3: Resultados do estudo EMILIA.

Um ADC mais recente se mostrou promissor no tratamento do câncer de mama HER2 positivo. O Trastuzumabe deruxtecan (DS-8201a) é um ADC de última geração que possui vários recursos inovadores; uma nova carga útil altamente potente com uma alta proporção de droga para anticorpo, boa homogeneidade, um ligante clivável seletivo para tumor, carga útil de ligante estável em circulação e um agente citotóxico sistêmico de meia-vida curta in vivo.

Com relação aos seus perfis pré-clínicos, o Deruxtecan pode fornecer uma terapia valiosa com um grande potencial contra cânceres que expressam HER2 em ambientes clínicos. Em um estudo de fase I, o DS-8201a mostrou perfis de segurança aceitáveis com eficácia terapêutica potencial.

No estudo de fase 2 (DESTINY-1-Breast 01), de duas partes, aberto, de grupo único, multicêntrico, foi avaliado o trastuzumabe deruxtecan em adultos com câncer de mama metastático HER2-positivo documentado patologicamente que haviam recebido tratamento prévio com trastuzumabe emtansina. Na primeira parte do estudo, foram avaliadas três doses diferentes de trastuzumabe deruxtecan para estabelecer uma dose recomendada; na segunda parte, foram avaliadas a eficácia e a segurança da dose recomendada 5,4 mg/Kg a cada 21 dias (Figura 4).

## DESTINY-Breast01: Estudo de fase 2 aberto multicêntrico

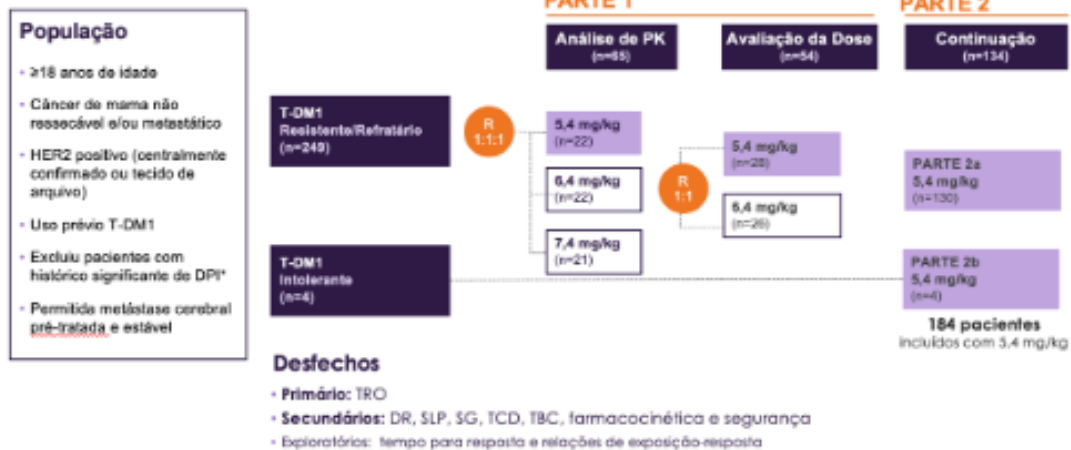


Figura 4: Desenho do estudo DESTINY-Breast 01.

O trastuzumabe deruxtecan (dose de 5,4 mg/Kg a cada 21 dias) teve atividade antitumoral durável em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo que se submeteram a um extenso tratamento anterior, com uma taxa de resposta global confirmada de 60,9%, uma mediana duração da sobrevida livre de progressão de 16,4 meses e uma duração mediana da resposta de 14,8 meses. Os resultados de eficácia foram consistentes em todos os subgrupos principais, incluindo pacientes que haviam recebido terapia anterior com pertuzumabe (Figura 5). Esses resultados validam observações anteriores de um estudo de fase 1 (DS8201-A-J101), que mostrou uma resposta de 59,5% (IC de 95%, 49,7 a 68,7) em uma população de pacientes semelhantes.



Figura 5: Resultados do estudo DESTINY-Breast 01.

O Trastuzumabe-deruxtecan foi comparado ao T-DM1 no estudo DESTINY-Breast03. O estudo é ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aberto e randomizado que tem como objetivo comparar a atividade antitumoral, bem como a segurança e eficácia do trastuzumabe deruxtecan (T-DXd) versus trastuzumabe emtansina (T-DM1) em indivíduos com câncer de mama HER2+ irrissecável e/ou metastático previamente tratados com trastuzumabe e taxano. Os 524 pacientes selecionados foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 nos braços: Experimental - T-DXd e Comparador Ativo - T-DM1. O estudo foi iniciado em 9 de agosto de 2018 e teve data de corte primária (DCO) em 21 de maio de 2021. Foram avaliados os resultados da análise de segurança pré-especificada de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE); os desfechos incluíam tempo até o evento, duração do evento e resolução do mesmo (Figura 7).

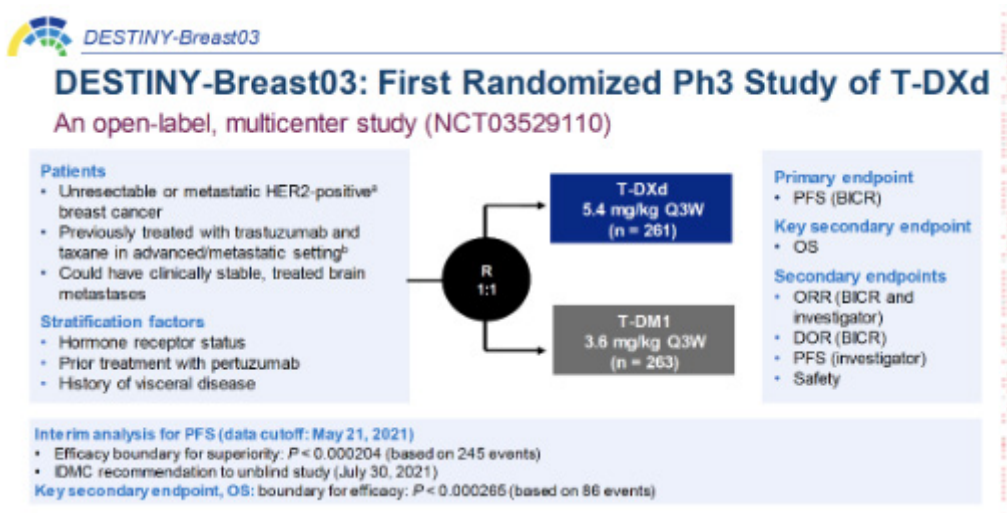


Figura 7: Desenho do estudo DESTINY-Breast03.

Na data de corte, 116 (45,1%) vs. 39 (14,9%) pacientes permaneceram em tratamento nos braços T-DXd vs. T-DM1. A duração mediana do tratamento foi de 16,1 meses (intervalo 0,7 – 33,0) para T-DXd vs. 6,9 meses (intervalo 0,7 – 28,5) para T-DM1. Na análise primária dos resultados obtidos até a data de corte, T-DXd mostrou superioridade sobre o T-DM1 em pacientes com câncer de mama HER2+, com uma melhora significativa da sobrevida livre de progressão por revisão geral (HR 0,284; IC95% 0,217 – 0,373; P<0,001). Figura 8

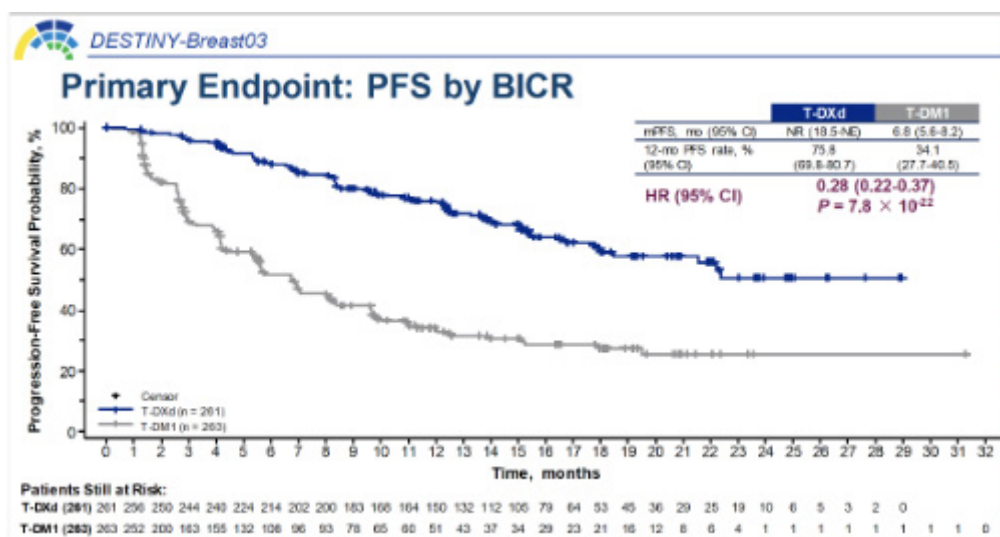


Figura 8: Resultados do estudo DESTINY-Breast03.

Nos cânceres de mama tradicionalmente classificados como HER2-negativo, há um espectro de expressão de HER2. Além de tumores sem coloração detectável para HER2 (isto é, nula para imuno-histoquímica [IHQ]), a categoria abrange cânceres negativos para IHQ 2+/hibridização in situ (ISH) e IHQ 1+ (definidos coletivamente neste estudo como HER2-baixo), bem como cânceres que possuem pouca coloração HER2, mas detectável, isto é, fraca ou quase não perceptível e coloração incompleta de membrana observada em 10% ou menos células tumorais. Estes últimos cânceres estão incluídos na categoria IHQ 0 de acordo com as diretrizes da American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP), e neste estudo são denominados HER2 IHQ >0 <1+.

Até recentemente pacientes com câncer de mama HER2-baixo ou HER2 IHQ >0 <1+ avançado ou metastático seguiam o mesmo paradigma de tratamento que paciente com câncer de mama HER2-negativo. Naquelas com presença de receptores hormonais e que progrediam com terapia endócrina com ou sem terapias direcionadas à quinase dependente de ciclina (CDK) 4/6, fosfoinositida 3-quinase (PI3-K) e alvo mamário da rapamicina (mTOR) recebiam usualmente quimioterapia com agente único, uma vez que as terapias atualmente disponíveis anti-HER2 não demonstravam benefício clínico nestes participantes.

Em estudos clínicos, em uma população heterogênea com câncer de mama, o tratamento com padrão de tratamento com quimioterapia de agente único leva a taxas de resposta de 10% a 30%, uma sobrevida mediana livre de progressão (SLP) de 4-6 meses e uma sobrevida global (SG) mediana de 15-25 meses. A quimioterapia também está associada a eventos adversos (EAs) significativos, incluindo toxicidades hematológicas, náusea, vômito, alopecia e reações cutâneas. Portanto, há uma necessidade de tratamentos com melhor perfil risco/benefício nesta população de participantes da pesquisa.

No estudo clínico de fase I DS8201-A-J101(NCT02564900), trastuzumabe -deruxtecano demonstrou atividade antitumoral promissora com uma taxa de resposta objetiva de 37% em participantes da pesquisa de HER-2 baixo, com a maior parte dos participantes da pesquisa apresentando redução tumoral com resposta duradoura. Além disso, 11 participantes da pesquisa neste estudo cuja expressão de HER2 foi localmente relatada (resultados de um ensaio local de HER2) como IHQ 1+, 2+ ou 3+, porém forma categorizados por um laboratório central como HER2 IHQ 0 de acordo

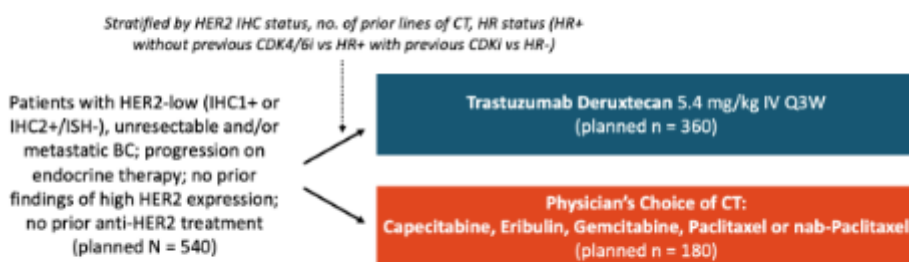


com as diretrizes da ASCO/CAP de 2018. Destes 11 participantes da pesquisa, 5 (45,5%) apresentaram uma resposta tumoral.

Tendo isso em vista, o estudo DESTINY-Breast04, um estudo global de fase 3, randomizado e aberto que incluiu aproximadamente 540 pacientes em vários locais da Ásia, Europa e América do Norte, teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de trastuzumabe deruxtecana (5,4 mg/kg) em pacientes com câncer de mama irremovível e/ou metastático RH positivo (n=480) ou RH negativo (n=60) com baixa expressão de HER2 que foram previamente tratados com uma ou duas linhas de quimioterapia. Os participantes do estudo foram randomizados 2:1 para receber trastuzumabe deruxtecana ou quimioterapia a escolha do médico (capecitabina, eribulina, gencitabina, paclitaxel ou nab-paclitaxel). Figura 9.

## DESTINY-Breast04: T-DXd vs Chemotherapy in Unresectable HER2-Low Breast Cancer

- Randomized, open-label, active-controlled phase III trial



- Primary endpoint: PFS (RECIST v 1.1 by BICR)
- Secondary endpoints: OS, PFS (investigator assessment), ORR, DoR

Figura 9: Desenho do estudo DESTINY-Breast04.

O desfecho primário analisado foi sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes que expressavam HR positivo baseado na revisão central independente e cega (BICR). Os principais desfechos secundários analisados foram SLP baseada em BICR em todos os pacientes randomizados (doença RH positiva e RH negativa), além de sobrevida global (SG) em pacientes com doença RH positiva e em todos os pacientes incluídos que foram randomizados (doença RH positiva e RH negativa). Outros desfechos secundários foram avaliados, e são eles: SLP com base na avaliação do investigador, taxa de resposta objetiva com base em BIRC e na avaliação do investigador, além de segurança e duração de resposta baseada em BIRC.

Os dados preliminares do estudo demonstraram uma melhora estatisticamente e clinicamente significativas na SLP e na SG nestes pacientes em comparação com quimioterapia a escolha do médico, que é o padrão atual de tratamento (Figura 10 e 11).

Na coorte de receptores hormonais positivos, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 10,1 meses no grupo trastuzumabe deruxtecana e 5,4 meses no grupo de escolha do médico (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,51;  $P < 0,001$ ), e a sobrevida global foi de 23,9 meses e 17,5 meses, respectivamente (razão de risco para morte, 0,64;  $P = 0,003$ ). Entre todos os pacientes, a sobrevida livre de progressão mediana foi de 9,9 meses no grupo trastuzumabe deruxtecana e 5,1 meses no grupo de escolha do médico (taxa de risco para progressão da doença ou morte, 0,50;  $P < 0,001$ ), e a sobrevida global foi de 23,4 meses e 16,8 meses, respectivamente (taxa de risco para óbito, 0,64;  $P = 0,001$ ). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 52,6% dos pacientes que receberam trastuzumabe deruxtecana e 67,4% daqueles que receberam quimioterapia de escolha do médico. Doença pulmonar intersticial ou pneumonite relacionada a drogas julgada ocorreu em 12,1% dos pacientes que receberam trastuzumabe deruxtecana; 0,8% tiveram eventos de grau 5.

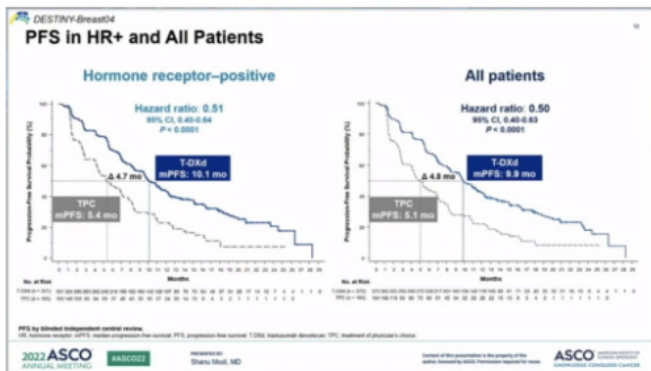


Figura 10: Intervalo livre de doença no estudo DESTINY-Breast04.

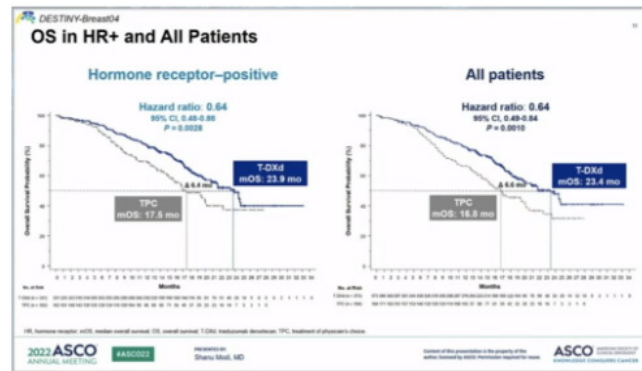


Figura 11: Sobrevida global no estudo DESTINY-Breast04.

Vale destacar que, devido ao valor científico dos dados, o Food and Drug Administration (FDA) concedeu a designação de terapia inovadora (Breakthrough Therapy Designation) ao trastuzumabe deruxtecana. Esta designação foi projetada para acelerar o desenvolvimento e a revisão regulatória de novos medicamentos em potencial que se destinam a tratar uma condição grave e atender a uma necessidade médica significativa não atendida.

O T-DXd está ainda sendo avaliado em outro estudo de fase 3, onde será comparado à quimioterapia de escolha do investigador como agente único para determinar se T-DXd pode melhorar os resultados em participantes da pesquisa com câncer de mama HER2-baixo (IHQ 2+/ISH-e IHQ 1+), participantes da pesquisa com câncer de mama HR+ cuja doença progrediu em no mínimo 2 linhas anteriores de terapia endócrina no contexto metastático (N=700) e sem uso de quimioterapia no cenário de doença avançada (Destiny Breast 06). Além da população primária de participantes da pesquisa HER2-baixo em estudo, o estudo também randomizará aproximadamente 150 participantes da pesquisa com expressão de HER2 IHQ >0 <1+.

Portanto neste momento pacientes com tumores HER2-Low devem SIM ser tratadas com terapias anti-HER2.

## PACIENTES COM TUMORES HER2-LOW DEVEM SER TRATADAS COM TERAPIAS ANTI-HER2?

**OPINIÃO DO REVISOR: SIM.**

**Votação dos painelistas: 100% SIM**

**Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 72,7% SIM / 27,3% NÃO**

**Opinião Sócios SBM-SP: 81,3 % SIM | 18,8% NÃO**

## Bibliografia:

- Cortés, J., et al., *Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2022. 386(12): p. 1143-1154.
- Diéras, V., et al., *Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(6): p. 732-742.
- Modi, S., *Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study*. *Future Oncol*, 2021. 17(26): p. 3415-3423.
- Modi, S., et al., *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2022. 387(1): p. 9-20.
- Modi, S., et al., *Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2020. 382(7): p. 610-621.
- Verma, S., et al., *Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2012. 367(19): p. 1783-1791.
- von Minckwitz, G., et al., *Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer*. *New England Journal of Medicine*, 2018. 380(7): p. 617-628.

# EXISTE ESPAÇO PARA A TERAPIA ANTI-HER2 SEM QUIMIOTERAPIA? EM PACIENTES COM PERFORMANCE LIMITADA? EM PACIENTES IDOSAS? TODOS OS CENÁRIOS?

**Pedro Exman**

*Oncologista Clínico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz*

## Introdução

Amplificação ou superexpressão de HER2 ocorre em aproximadamente 20% dos tumores de mama iniciais e historicamente tem sido associado a um pior prognóstico. No entanto, a introdução de agentes anti-HER2 alterou o paradigma de tratamento desta doença nas últimas 2 décadas, modificando a história natural da doença com ganhos em sobrevida sem precedentes.

A associação dos anticorpos anti-HER2 com quimioterapia citotóxica também tem sido associada a toxicidades relevantes, especialmente a cardiotoxicidade que ocorre principalmente quando o bloqueio HER2 é associado ao uso de antraciclinas. Neste contexto, estratégias para descalonamento do tratamento têm sido cada vez mais frequentes, sendo o APT trial o estudo pivotal que demonstrou com sucesso a estratégia de omissão de antraciclinas em doenças iniciais de menor risco. Frente a tal sucesso, surge a dúvida se é possível excluir por completo a quimioterapia citotóxica na doença HER2 inicial.

## Revisão de Literatura

### Neoadjuvância

O estudo NEOSPHERE é um dos principais estudos que avaliou o uso do duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe na neoadjuvância. Este estudo fase 2 randomizado avaliou 4 esquemas de tratamento neoadjuvante: Taxano + trastuzumabe (TH), taxano + trastuzumabe + pertuzumabe (THP), taxano + pertuzumabe (TP) e trastuzumabe + pertuzumabe sem quimioterapia (HP). O desfecho primário era taxa de resposta patológica completa (pCR) e após a cirurgia todas as pacientes eram submetidas ao tratamento com antraciclina. A avaliação de pCR demonstrou que a dupla terapia anti-HER2 combinada com taxano evidenciou maior benefício com pCR de 46%. O braço que avaliou trastuzumabe + pertuzumabe sem quimioterapia apresentou a menor pCR de apenas 17%. Apesar de não ter poder para comparação de desfechos a longo prazo entre os braços, após 5 anos de seguimento, pacientes no braço HP apresentaram uma sobrevida livre de doença numericamente menor quando comparadas aos braços com quimioterapia associada.

O estudo PAMELA é o maior estudo que avaliou a estratégia de omissão total de quimioterapia no tratamento neoadjuvante da doença HER2+. Este estudo unicêntrico de fase 2 com braço único incluiu 151 pacientes que receberam trastuzumabe + lapatinibe (e caso fossem RH+, hormonioterapia também era associada). Após 18 semanas de tratamento, a taxa de pCR na população geral foi de 30%. De maneira interessante, pacientes com RH + apresentaram menor taxa de pCR quando comparados com pacientes RH -, 18% e 43%, respectivamente.

Neste contexto, diversos estudos foram realizados avaliando a omissão total de quimioterapia, mas exclusivamente nas populações RH+ e RH-.

Os estudos TBCRC 006, TBCRC 023 e PerELISA avaliaram estratégias similares de duplo bloqueio HER2 associado a hormonioterapia neoadjuvante com desfecho primário sendo taxa de pCR. O TBCRC 006 e o TBCRC 023 avaliaram a associação de trastuzumabe + lapatinibe associado ao letrozol por 12 e 24 semanas, e apresentaram taxas de pCR de 27% e 28%, respectivamente. Já o PerELISA avaliou o uso de trastuzumabe com pertuzumabe e letrozol, demonstrando pCR de 21%.

O NA-PHER2 trial avaliou na neoadjuvância a combinação de fulvestranto com o inibidor de ciclina palbociclibe e duplo bloqueio HER2 com HP. O estudo, apesar de um "n" pequeno, demonstrou uma importante diminuição do ki67 após 2 semanas de tratamento, com uma alta taxa de resposta clínica de 97% e uma taxa de pCR de 27%. Mais estudos que avaliam bloqueio HER2 e inibidores de ciclinas são necessários.

Recentemente publicado, o WSG-ADAPT HER2+/HR- é um estudo de fase 2 que comparou o uso de THP versus HP isolado em pacientes com tumores HER2 puros. Os resultados demonstraram um tratamento altamente eficaz quando se combina duplo-bloqueio HP com taxano com taxa de pCR de 90%, ao passo que as pacientes que receberam duplo-bloqueio isolado apresentaram pCR de 35%.

A tabela 1 mostra os principais estudos e resultados da estratégia de omissão de quimioterapia no tratamento neoadjuvante das doença HER2+

Estudo	Bloqueio HER2	Status hormonal	pCR (%)
<u>NeoSPHERE</u>	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH+ e RH-	17%
PAMELA	Trastuzumabe + <u>lapatinibe</u>	RH + RH- (HT se RH+)	30%
TBCRC 006	Trastuzumabe + <u>lapatinibe</u> 12 <u>semanas</u>	RH+ (letrozol)	27%
TBCRC 023	Trastuzumabe + <u>lapatinibe</u> 24 <u>semanas</u>	RH+ (letrozol)	28%
<u>PerELISA</u>	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH+ (letrozol)	21%
NA-PHER2	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH+ (fulvestranto + palbociclib)	27%
WSG ADAPT	Trastuzumabe + pertuzumabe	RH-	35%

Tabela 1. Estudos de neoadjuvância.

## Adjuvância

O tratamento adjuvante tem se consolidado após a publicação do seguimento de 7 anos do APT trial com resultados extraordinários e uma toxicidade muito bem tolerada. Portanto em pacientes com tumores de 2cm, 12 semanas de paclitaxel e trastuzumabe tornou-se o tratamento padrão, mesmo em pacientes idosos, com performance reduzido e com tumores muito pequenos. Consequentemente, as evidências para a omissão total de quimioterapia no contexto adjuvante são muito escassas.

O estudo RESPECT abordou de forma muito interessante a omissão de quimioterapia no tratamento HER2 em pacientes idosos com seu desenho de não inferioridade. Este estudo avaliou a não inferioridade de trastuzumabe + quimioterapia versus trastuzumabe isolado em pacientes acima de 70 anos com doenças com EC I-III. O desfecho primário foi sobrevida livre de doença (DFS) e desfechos secundários consistiam em sobrevida global (OS) e sobrevida livre de recorrência (RFS). Após seguimento médio de 4 anos, o estudo foi negativo para não inferioridade para DFS e RFS. A taxa de OS foi numericamente igual para os dois braços. Toxicidade e qualidade de vida foram superiores no braço do trastuzumabe isolado.

## Discussão

O tratamento neoadjuvante é considerado a principal estratégia na doença HER2 + acima de 2,0cm. Os dados atuais confirmam que o tratamento combinado de duplo bloqueio HER2 com quimioterapia apresenta os melhores resultados. A omissão total de quimioterapia apresentaram taxas de pCR e desfechos a longo prazo inferiores à combinação com quimioterapia. De forma intrigante, resultados diferentes foram observados quando a estratégia de omissão total de quimioterapia foi utilizada em tumores HER2 puros e HER2 híbridos, assim como resultados diferentes quando avaliados o subtipos intrínsecos por PAM-50, e provavelmente a identificação de biomarcadores poderá evidenciar o subgrupo de pacientes em que a estratégia de descalonamento de tratamento citotóxico pode ser uma opção com eficácia similar a combinação com quimioterapia. Já no tratamento adjuvante, os dados são mais escassos e o uso de anti-HER2 isolado mostrou-se não-inferior a esquemas com quimioterapia, apesar do melhor perfil de toxicidade. Soma-se a isso os resultados do esquema TH que demonstrou excelentes desfechos de sobrevida a longo prazo e tolerância.

## Conclusão:

### **Existe espaço para a terapia anti-HER2 sem quimioterapia?**

#### **Todos os cenários?**

Não - Tanto na adjuvância quanto na neoadjuvância, a combinação foi superior em pCR e em desfechos a longo prazo. Atenção para novas combinações em RE+/HER2+

#### **Pacientes idosas?**

Não - Pacientes foram contempladas nos estudos de combinação e o RESPECT trial foi negativo para não inferioridade

#### **Performance limitado?**

Não - TH com ótimo perfil de toxicidade e ótima tolerância mesmo em pacientes mais debilitadas. A exceção são pacientes idosas com performance muito limitado, cuja quimioterapia é totalmente contra-indicada e que o RESPECT mostrou um pequeno número de eventos/recidivas

# EXISTE ESPAÇO PARA A TERAPIA ANTI-HER2 SEM QUIMIOTERAPIA? EM PACIENTES COM PERFORMANCE LIMITADA? EM PACIENTES IDOSAS?

OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.

Votação dos painelistas: 100% NÃO

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: 72,7% NÃO / 23,3% SIM

Opinião Sócios SBM-SP: 68,8% SIM | 31,3% NÃO

---

## Bibliografia:

-Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800.

-Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):545-554.

-Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel [published correction appears in *Ann Oncol.* 2022 Mar;33(3):355]. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2768-2772.

-Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(4):233-250.

-Sawaki M, Taira N, Uemura Y, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol.* 2020;38(32):3743-3752

# DEVE-SE INDICAR TERAPIA ANTI-HER2 PARA TUMORES PT1A?

## Rodrigo Gonçalves

*Mastologista do ICESP*

*Mestre em pesquisa clínica pela Washington University in St. Louis*

*Mestre em Saúde Pública em Harvard*

*Doutor em Ciências da Saúde pela UNICAMP*

## Thais Perez Vazquez

*Mastologista voluntária no ICESP (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo).*

*Mestranda no programa de pós-graduação da FMUSP*

### Introdução:

A superexpressão da proteína HER2, um receptor de tirosina quinase transmembrana (HER 2) que está relacionado ao crescimento, diferenciação e sobrevivência celular, ocorre em cerca de 15 a 25% dos cânceres de mama e está associada a um pior prognóstico da doença. O tratamento do câncer de mama HER2 positivo foi revolucionado com o advento da terapia-alvo anti-HER2 (trastuzumabe). Em 2005, os dados do estudo HERA (Herceptin Adjuvant) ratificaram o benefício do uso do trastuzumabe na sobrevida global e sobrevida livre de doença no cenário adjuvante. Desde então, diversos estudos foram realizados na tentativa de determinar a população HER2 positivo ideal ao uso dessa terapia, tendo em vista que o prognóstico da doença difere conforme o estadiamento e que a terapia antineoplásica pode apresentar efeitos tóxicos limitantes, além de possuir custo econômico elevado.

### Revisão da Literatura

É conhecido que a superexpressão do gene HER 2 nos tumores de mama está associada a um pior prognóstico quando existe comprometimento de linfonodos regionais, entretanto os resultados são conflitantes na doença com linfonodo negativo.

Em 2008, no Journal of Clinical Oncology foi publicado um estudo que avaliou o impacto prognóstico da doença HER2 positiva em 2.026 casos de câncer de mama com linfonodo negativo. Nessa coorte apenas 326 pacientes possuíam tumores menores que um centímetro (T1a ou T1b). O resultado obtido não foi suficientemente capaz de prever o impacto prognóstico da superexpressão de HER2 em tumores menores ou iguais a 1 centímetro, particularmente dentre os subgrupos receptores hormonais positivos com linfonodo negativo.

Untch et al realizaram análise de subgrupos das pacientes do estudo HERA para estimar a magnitude dos efeitos do trastuzumabe nas diferentes populações compreendidas nessa coorte, sendo que apenas 60 pacientes em 3.401 apresentavam doença no estágio T1a ou T1b. Os pesquisadores não identificaram um subgrupo para o qual o potencial benefício da terapia-alvo fosse pequeno o suficiente para iniciar a indicação desse tratamento. E, por se tratar de um estudo de curto período com apenas 2 anos de seguimento, as análises foram limitadas para avaliar a ocorrência de recidiva no contexto do câncer de mama inicial.



Em 2009, Gonzalez-Angulo et al publicaram uma série de casos do hospital MD Anderson. Nesse estudo, foram identificados pacientes com tumores menores que 1cm, sendo 98 HER2 positivos e 867 HER2 negativos. Ficou demonstrado que mesmo nesse subgrupo de pacientes com excelente prognóstico, aqueles com doença HER2 positivo apresentaram pior sobrevida livre de doença e seriam potenciais candidatos para terapia anti-HER2.

Uma análise de subgrupo do estudo BCIRG 006, publicado em 2011, identificou 148 pacientes com tumores menores que 1cm e demonstrou que o subgrupo que recebeu quimioterapia associada com trastuzumabe (AC-TH) apresentou benefício de sobrevida livre de doença com um HR de 0.36 (95%CI 0.14-0.93, p=0.034) e sobrevida livre de doença em 5 anos de 86% (Tabela 1). Essa análise não conseguiu demonstrar benefício do ponto de vista de sobrevida global.

Size < 1 cm					
	# patients	# DFS Events	HR ( 95% C.I.)	p value	5-year DFS (%)
AC→T	58	16	1 (ref)		72
AC→TH	46	6	0.36 (0.14-0.93)	0.034	86
TCH	44	6	0.45 (0.17-1.16)	0.096	86

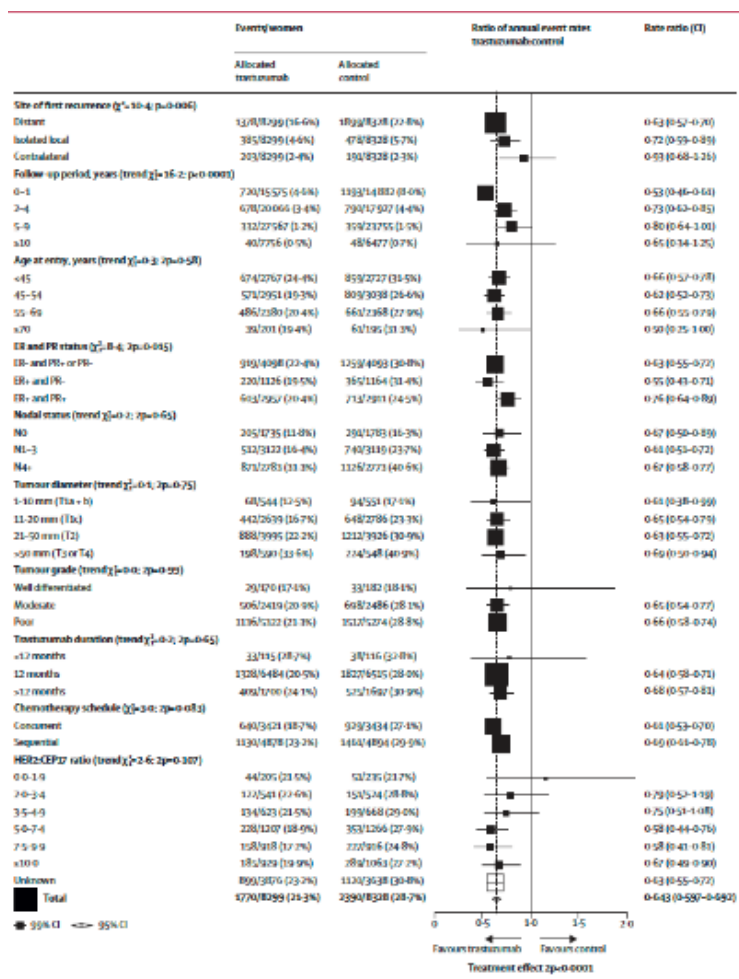
Tabela 1. Análise de subgrupo do estudo BCIRG006 mostrando a sobrevida livre de doença em pacientes com tumores menores que 1cm de acordo com o tratamento recebido.

O estudo APT foi desenhado especificamente para avaliar o uso de trastuzumabe em pacientes com tumores HER2 positivos, menores que 3cm. Dos 406 pacientes incluídos nesse estudo, 68 apresentavam tumores classificados como T1a. Nessa análise, ficou demonstrado que pacientes com doença HER2 positivo e com receptores hormonais (HR) negativos tiveram pior prognóstico quando comparadas com aquelas com receptores hormonais positivos. Apesar de não significativo estatisticamente, esse dado levanta a hipótese de haver um benefício de uso de trastuzumabe em pacientes HR- HER2 positivos.

No último congresso Europeu de Oncologia, ESMO Breast Cancer Congress 2021, foram apresentados dados de estudo realizado em província canadense que incluiu 91 mulheres com câncer de mama T1a/bN0 HER2 positivo que foram randomizadas a receber trastuzumabe adjuvante ou quimioterapia padrão. A sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 94,8% no grupo intervenção versus 82,7% no grupo controle (p=0,22). Já a sobrevida livre de doença invasiva em 5 anos foi de 97,4% no grupo intervenção versus 94,2% no controle (p=0,29). Quanto à sobrevida global em 5 anos, o resultado foi estatisticamente favorável ao uso de trastuzumabe em tumores iniciais (100% grupo intervenção versus 90,4% no controle (p=0,038)). Apesar de estudo pequeno, os resultados gerais são representativos e favoráveis ao uso de terapia-alvo em tumores menores que um centímetro.

Na metanálise publicada no Lancet Oncology em 2021, na qual foram incluídos mais de 13 mil pacientes com câncer de mama HER2 positivo estágio inicial, o benefício do uso do trastuzumabe é inequívoco. A adição de terapia anti-HER 2 à quimioterapia padrão para câncer de mama reduz a recorrência e mortalidade por câncer de mama em um terço dos casos, com

reduções proporcionais independentemente das características do paciente e do tumor (figura 1), esse benefício estando presente inclusive em pacientes com tumores T1a e T1b, com hazard ratio de 0.61 (95%CI 0.38-0.99) (9).



Apesar de estudos mais recentes tenderem a identificar o benefício ao uso de terapia-alvo em pacientes com câncer de mama HER 2 positivo menores que um centímetro, a última versão de 2022 do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), permanece não recomendando de maneira rotineira o uso dessa terapia em pacientes com linfonodo negativo (figura 2). Tal decisão baseia-se na incerteza de prognóstico desse perfil de doença, já que essa população está pouco representada nos ensaios clínicos randomizados. Se optado pelo uso da terapia com trastuzumabe nesta coorte de pacientes, deve-se ponderar as toxicidades conhecidas da medicação e os benefícios incertos e absolutos que podem existir.

Figura 1: Análises de subgrupo do efeito do trastuzumabe

Apesar de estudos mais recentes tenderem a identificar o benefício ao uso de terapia-alvo em pacientes com câncer de mama HER 2 positivo menores que um centímetro, a última versão de 2022 do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), permanece não recomendando de maneira rotineira o uso dessa terapia em pacientes com linfonodo negativo (figura 2). Tal decisão baseia-se na incerteza de prognóstico desse perfil de doença, já que essa população está pouco representada nos ensaios clínicos randomizados. Se optado pelo uso da terapia com trastuzumabe nesta coorte de pacientes, deve-se ponderar as toxicidades conhecidas da medicação e os benefícios incertos e absolutos que podem existir.

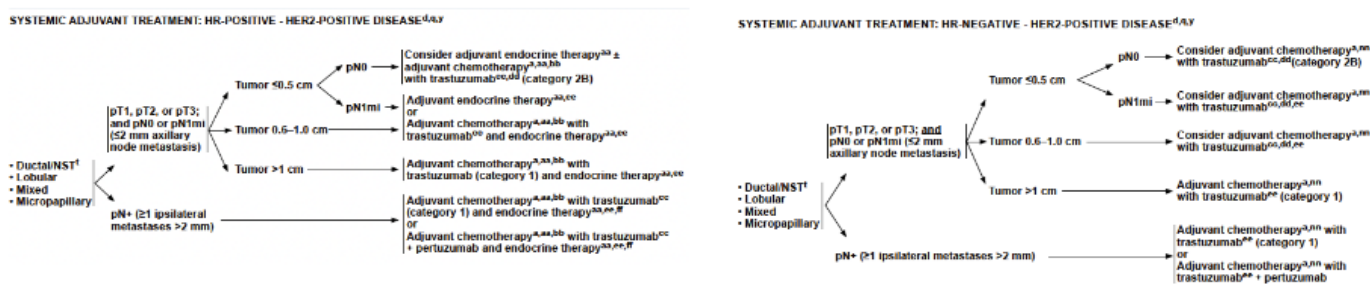


Figura 2: Recomendação do NCCN versão 4-2022

## Conclusão

A terapia anti-HER2 não deve ser indicada para tumores menores que 1 cm no cenário adjuvante, mas deve ser considerada em pacientes jovens e em tumores receptor-hormonal negativo.

# DEVE-SE INDICAR TERAPIA ANTI-HER2 PARA TUMORES PT1A?

**OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.**

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **72,7% NÃO / 27,3% SIM**

Opinião Sócios SBM-SP: **59,4% NÃO | 40,6% SIM**

## Bibliografia:

- Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: Targets for cancer therapy. Vol. 4, Nature Reviews Cancer. 2004.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Sci M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer [Internet]. Vol. 353, n engl j med. 2005. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(35).
- Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Annals of Oncology. 2008;19(6).
- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(34).
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Oct 6;365(14):1273–83. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383>
- Tolaney SM, Barry WT, Guo H, Dillon D, Dang CT, Yardley DA, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15\_suppl).
- Hendry J, Ali S, Ahmed O, Chalchal H, El-Gayed A, Haider K, et al. 59P Outcomes of women HER2 positive T1a/bN0M0 breast cancer treated with adjuvant trastuzumab: A retrospective population-based cohort study. Annals of Oncology. 2021;32.
- Bradley R, Braybrooke J, Gray R, Hills R, Liu Z, Peto R, et al. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. The Lancet Oncology. 2021;22(8).
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Breast Cancer version 4-2022. NCCN. 2022;

# TUMORES HER2 +, ESTADIAMENTO CLÍNICO T1CN0, QUAL A MELHOR FORMA DE INICIAR O TRATAMENTO? CIRURGIA OU NEOADJUVÂNCIA?

## Carlos Alberto Ruiz

*Assistente Doutor da Clínica de Obstetrícia e Ginecologia HC/FMUSP*

*Mastologista HCFMUSP/ICESP;*

*Supervisor Residência Médica de Mastologia HCFMUSP*

*Presidente Sociedade Brasileira de Mastologia Regional São Paulo(2005-2007)*

*Presidente Sociedade Brasileira de Mastologia (2011-2013)*

## Mila Meneguelli Miranda

*Médica colaboradora do setor de Mastologia ICESP*

*Pós-Graduação FMUSP*

### Introdução:

O tratamento do câncer de mama inicial, tem sido tradicionalmente definido levando-se em conta critérios como tamanho do tumor, status axilar e subtipo histológico e molecular.

Em cerca de 20% dos carcinomas invasivos da mama é notada a amplificação do gene HER2 e estes tumores são comumente associados a um perfil mais agressivo e pior prognóstico.

Estudos das últimas décadas mostram que as pacientes com superexpressão de HER2 apresentam maiores taxas de recorrência locorregional. Porém, muitos desses estudos incluíram pacientes tratados antes do uso rotineiro das terapias-alvo. O real benefício da terapia sistêmica específica está sendo documentada nos estudos mais recentes e é, provavelmente, o fator que mais contribui para o menor risco de recorrência locorregional. Diante disso, opções de abordagens terapêuticas com menos quimioterapia, uso de terapias-alvo e cirurgia upfront tem se mostrado eficazes e com menos efeitos colaterais.

### Revisão da Literatura:

O manejo dos casos de câncer de mama HER 2 positivo tem evoluído muito com o desenvolvimento de diversas terapias-alvo. Os benefícios que foram inicialmente testados na doença metastática já demonstram benefícios tanto no cenário neoadjuvante como adjuvante.

O trastuzumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular da proteína HER2, foi aprovado em 1998 como tratamento de primeira linha em combinação com paclitaxel para câncer de mama metastático HER2-positivo.

O benefício desta abordagem em pacientes metastáticas motivou estudos para verificar o benéfico e validar o uso no cenário adjuvante também.

Dois grandes ensaios clínicos foram feitos no início da década de 2000: o NSABP B-31 e o NCCTG N831.

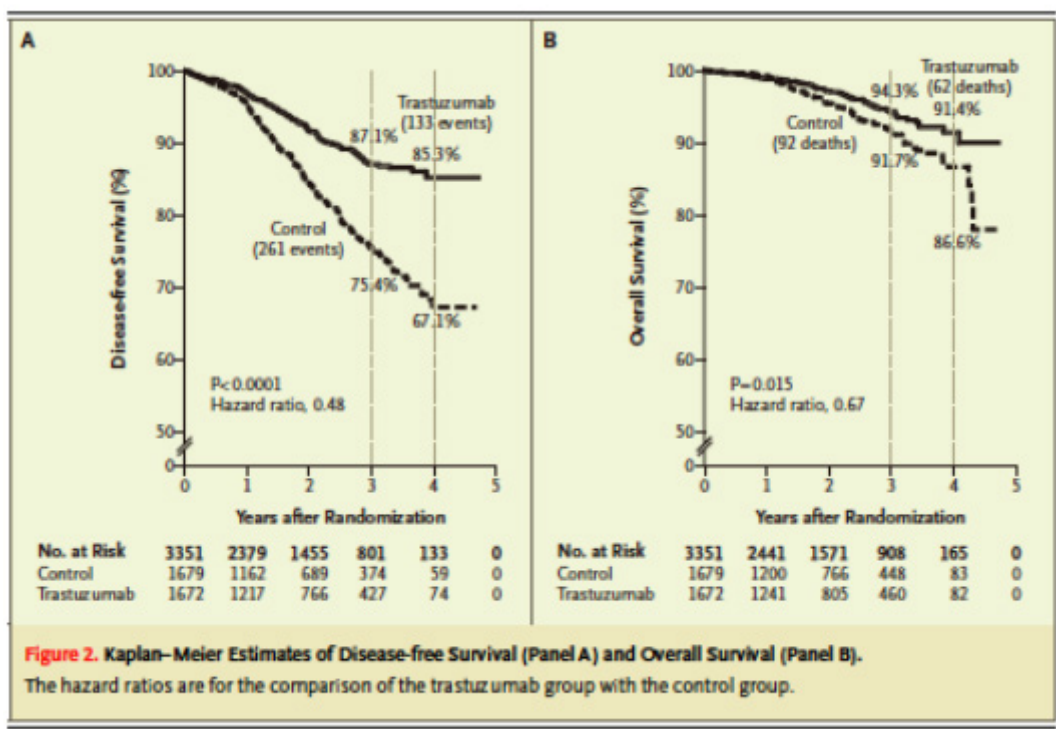
O NSABP B-31, comparou quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida seguida de paclitaxel (grupo 1) com a mesma quimioterapia mais 52 semanas de trastuzumab começando no dia 1 da terapia com paclitaxel (grupo 2).

O ensaio N9831 do NCCTG comparou três regimes: quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida seguido por paclitaxel semanal por 12 semanas (grupo A), quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida seguido de 52 semanas de trastuzumabe após a conclusão de terapia com paclitaxel (grupo B), e quatro ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida seguido por 52 semanas de trastuzumabe começando no primeiro dia de terapia com paclitaxel (grupo C).

Os grupos controles dos ensaios, bem como o grupo 2 no ensaio B-31 e grupo C no ensaio N9831, diferiram em termos de agendamento de tratamento com paclitaxel e alguns aspectos da terapia hormonal e radioterapia, mas, no geral eram muito parecidos. Por esta razão, o NCI e o FDA aprovaram um plano de análise conjunta desenvolvido pelo NSABP e NCCTG para combinar dados do grupo 1 e grupo A (referido como o grupo de controle) para comparação com o grupo 2 e grupo C (referido como o grupo trastuzumabe). Grupo B do teste N9831 foi excluído porque o protocolo exigia trastuzumabe a ser administrado após a conclusão de quimioterapia.

Entre o ano de 2000 e 2005 mais de 3 mil mulheres foram seguidas nos estudos e os resultados foram muito favoráveis aos grupos que receberam trastuzumabe. A HR para o primeiro evento foi de 0,48 (IC: 0,39-0,59; P < 0,001).

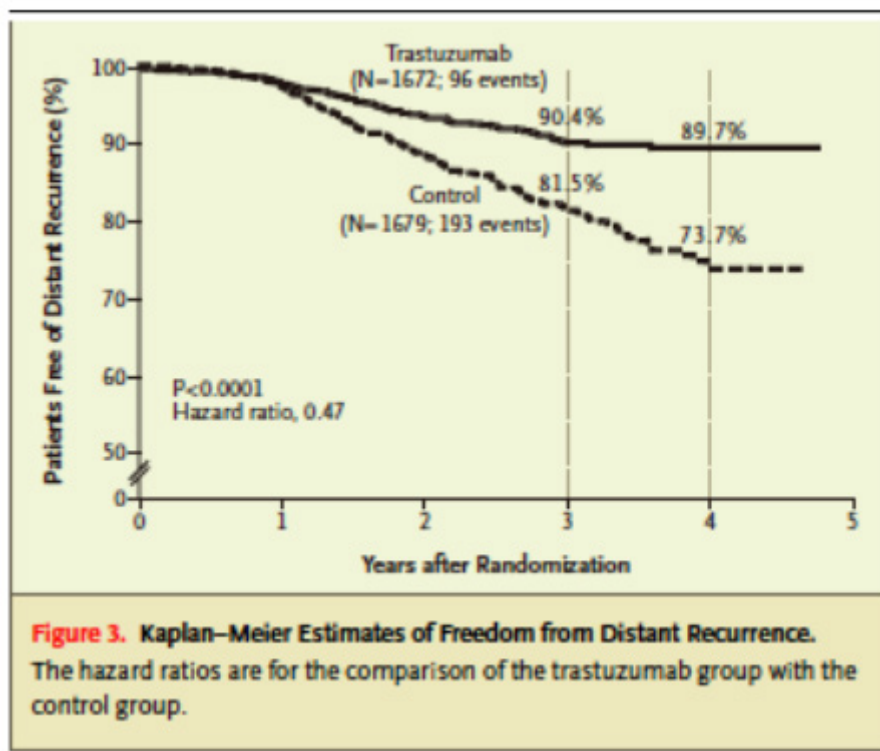
A Sobrevida livre de doença nos primeiros 3 anos foi de 75,4 % no grupo controle x 87,1 % no grupo trastuzumabe. Ao final do quarto ano, os respectivos percentuais foram de 67,1 X 85,3. Essa diferença cruzou o limite de parada inicial.



(Figura 1)

A HR para uma primeira recorrência a distância foi de 0,47 (IC: 0,37 a 0,61; P < 0,0001). Nesses primeiros 3 anos avaliados, 90,4 % das mulheres que receberam no trastuzumabe estavam livres de recorrência à distância, em comparação com 81,5 por cento das

mulheres no controle, e em quatro anos foram 89,7 por cento e 73,7 por cento (diferença absoluta, 15,9 pontos percentuais). (Figura 2)



(Figura 2)

Como conclusão, a adição de trastuzumabe ao paclitaxel após regime de doxorubicina e ciclofosfamida reduziu as taxas de recorrência pela metade e a mortalidade em um terço ( $P=0,015$ ) entre as mulheres com câncer de mama HER2-positivo. A redução foi semelhante entre mulheres com tumores com receptores hormonais positivos e negativos.

Outros grandes estudos como HERA, avaliaram o benefício do uso do trastuzumabe sequencial após completar o tratamento quimioterápico convencional. Neste caso, foi demonstrado redução de 24% no risco de recorrência e de morte e não houve diferença quando o uso foi por 12 ou 24 meses.

Estudos também com o uso de trastuzumabe na neoadjuvancia mostraram que esse grupo de tumores tem boa resposta e altas taxas de resposta patológica completa (pCR). O que pode ser uma estratégia de tratamento em casos que se busca uma conversão de mastectomia para cirurgia conservadora, assim como no downstaging da axila, visto que a taxa de resposta axilar é ainda maior.

Paralelamente aos estudos com uso de trastuzumabe, muitos estudos com outros agentes tem sido feitos e publicados. Dois estudos randomizados, o NEOSPHERE e o TRYPHAENA avaliaram o uso do pertuzumabe na neoadjuvancia, no regime de duplo-bloqueio. Em ambos, houve melhora significativa da taxa de resposta patológica completa (pCR).

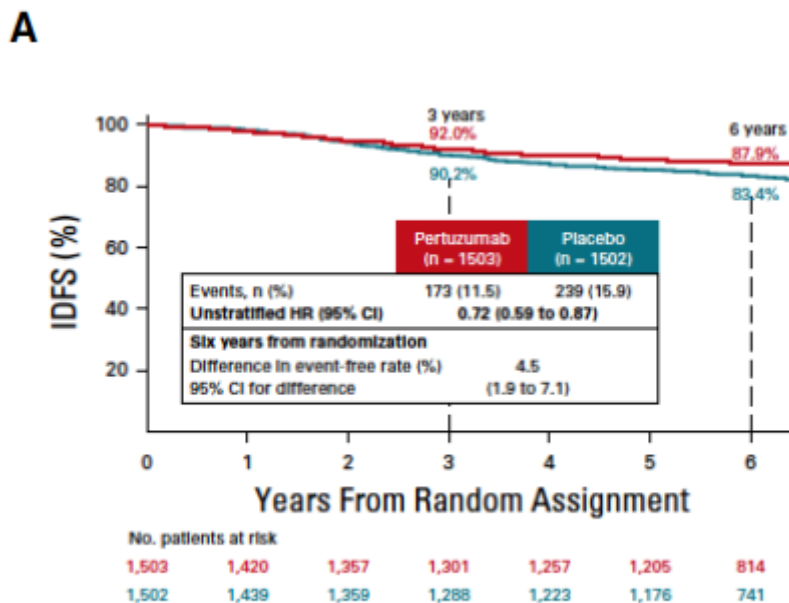
No estudo NEOSPHERE a taxa de pCR foi de 29% para o grupo que recebeu trastuzumabe x 45.8 % para o grupo que fez duplo-bloqueio.

Houve também diferença significativa da sobrevida livre de doença em 5 anos entre os grupos. No grupo que atingiu resposta patológica completa, foi de 85% e no grupo com resposta parcial foi de 76%.

O Pertuzumabe foi testado e validado também no cenário adjuvante no estudo APHINITY.

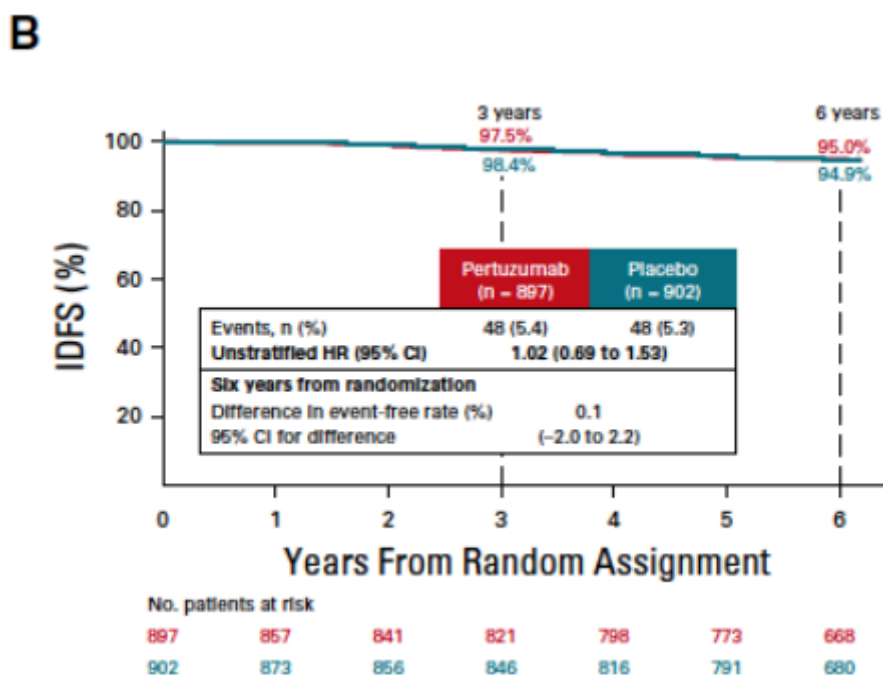
Em 2020, foi publicado o seguimento de 6 anos após a primeira publicação deste mesmo estudo. Não foi possível notar ainda ganho em sobrevida global, mas ficou mais

evidente que o uso do duplo bloqueio na adjuvância tem sim seu papel mas para o grupo específico de pacientes com linfonodos positivos e receptores hormonais negativos. Neste grupo, a HR para sobrevida livre de doença foi de 0,72 [IC 95%, 0,59 a 0,87] (Figura 3)



(Figura 3)

Vale ressaltar que para pacientes de menor risco, ou seja, axila negativa e/ou com receptores hormonais positivos, esse benefício não foi observado. (Figura 4).



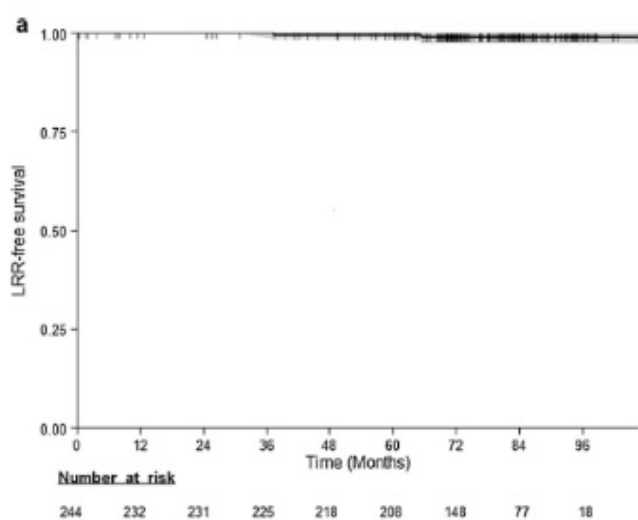
(Figura 4)

O Estudo APT Trial, publicado em 2019, avaliou esse grupo de pacientes com doença HER 2 de menor risco. O objetivo do trabalho foi avaliar a recorrência locorregional em pacientes com tumores até 3 cm, axila negativa ou com micrometastases, apenas, sem o uso do duplo-bloqueio, ou seja com uso apenas de trastuzumabe + paclitaxel adjuvante.

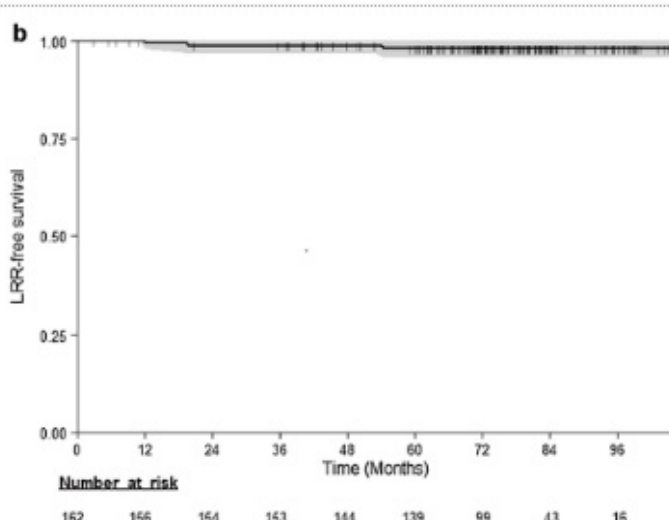
Foram seguidas 406 pacientes, sendo 67% destas com receptores hormonais positivos. Foram submetidas a mastectomia ou cirurgia conservadora seguida de radioterapia e o follow-up foi de 7 anos.

A sobrevida livre de doença foi de 93,3% e a sobrevida livre de recorrência foi de 98,6%. Nas figuras 5 e 6 estão as taxas de sobrevida livre de recorrência locorregional para cirurgia conservadora e mastectomia, respectivamente.

Como conclusão, para este grupo selecionado do APT Trial, a taxa de recidiva locorregional é extremamente baixa com o tratamento adjuvante com trastuzumabe + paclitaxel, diante disso, sugerem que novos estudos sejam focados no descalonamento de terapias quando possível.



(Figura 5: sobrevida livre de recorrência locorregional para cirurgia conservadora)



(Figura 6: sobrevida livre de recorrência locorregional para mastectomia)

Por fim, ainda o T-DM1 é um conjugado de um composto citotóxico e o trastuzumabe, por meio de uma molécula ligante. O uso do T-DM1 no tratamento dos tumores HER2 foi avaliado em estudos como KRISTINE para neoadjuvância, em conjunto com pertuzumabe, mas as taxas de pCR, foram menores do que no duplo-bloqueio.

No cenário adjuvante, o T-DM1 foi avaliado nos estudos KATHERINE em que foi avaliado o uso em pacientes que não tiveram resposta completa após neoadjuvância, e no ATEMPT Trial em que foi avaliado o uso em pacientes estágio I comparado com o padrão TH.

## Conclusão:

Após tantos estudos publicados nesse tema, é importante perceber que não é porque uma paciente apresenta um tumor HER 2 que necessariamente ela apresenta prognóstico ruim, que deve ser tratada com quimioterapia neoadjuvante de rotina ou que deve receber todas as terapias disponíveis.

Com os estudos acima fica bem claro que dentro da doença HER 2 inicial, devemos dividir as pacientes no grupo de menor risco: axila negativa e receptores hormonais positivo e nas de maior risco: axila positiva e receptores hormonais negativos.



No caso em questão, uma paciente T1cN0, após todas as análises, favorecemos o início de tratamento com a cirurgia e a seguir, guiaremos a conduta complementar de acordo com o resultado anatomopatológico.

Se confirmado um tumor com até 2 cm e axila negativa, podemos considerar adjuvância com trastuzumabe associado ao paclitaxel ou ainda o T-DM1 isolado.

Se na patologia final a paciente apresentar linfonodos positivos, podemos escolher um esquema de quimioterapia que inclua duplo-bloqueio.

## TUMORES HER2 +, ESTADIAMENTO CLÍNICO T1CN0, QUAL A MELHOR FORMA DE INICIAR O TRATAMENTO? CIRURGIA OU NEOADJUVÂNCIA?

**OPINIÃO DO REVISOR: SIM.**

Votação dos painelistas: **100% SIM**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **81,8% SIM / 18,2% NÃO**

Opinião Sócios SBM-SP: **56,3% SIM | 43,8% NÃO**

### Bibliografia:

- Perez E, Romond E, Suman V, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 32:3744-3752, 2014
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 early. *Cancer Res* 76, 2016 (suppl 5)
- Cameron D, Piccart-Gebhart M, Gelber R, et al: 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 389:1195-1205, 2017
- Gianni L, Pienkowski T, Im Y, et al: Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al: 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 17:791-800, 2016
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al: Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (trypaena). *Ann Oncol* 24: 2278-2284, 2013
- Baselga J, Petersen JA, Clark E, et al: Patient (pt)-reported function and symptoms in APHINITY: A randomized comparison of chemotherapy (C) trastuzumab (H) 1 placebo (Pla) versus C 1 H 1 pertuzumab (P) as adjuvant therapy in pts with HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 521)
- Jennifer R. Bellon, Hao Guo, William T. Barry, Chau T. Dang, Denise A. Yardley, Beverly Moy, P. Kelly Marcom, Kathy S. Albain, Hope S. Rugo, Matthew Ellis, Antonio C. Wolff, Lisa A. Carey, Beth A. Overmoyer, Ann H. Partridge, Clifford A. Hudis, Ian Krop, Harold J. Burstein, Eric P. Winer, Sara M. Tolaney: Local-regional recurrence in women with small node-negative, HER2-positive breast cancer: results from a prospective multi-institutional study (the APT trial). *Breast Cancer Research and Treatment*, <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05238-4>

# HÁ ESPAÇO PARA O USO DE T-DM1 EM CÂNCER DE MAMA HER2-POSITIVO ESTADIO CLÍNICO I?

## Carlos Henrique dos Anjos

Médico do Centro de Oncologia do Hospital Sírio Libanês;  
Membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO);  
Membro da European Society for Medical Oncology (ESMO);  
Membro da International Association for the Study of Lung Cancer (IALSC).

## Andrea Kazumi Shimada

Médica Oncologista do Hospital Sírio-Libanês

## Artur Katz

Médico Oncologista do Hospital Sírio-Libanês

## Rudinei Diogo Marques Link

Médico Oncologista do Hospital Sírio-Libanês

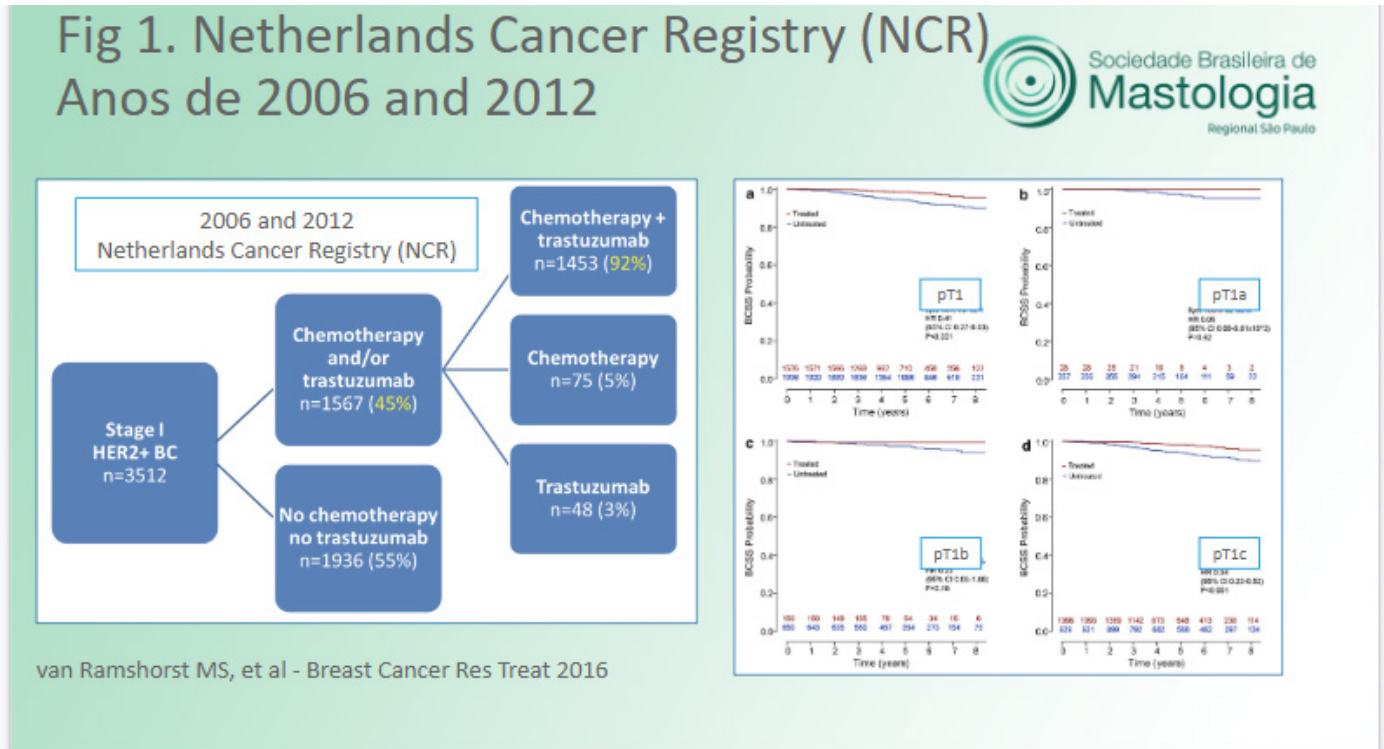
### Introdução:

O diagnóstico de carcinoma mamário inicial, estágio clínico I (EC I) é bastante frequente em populações onde há rastreamento populacional adequado. Estimativas americanas, baseadas em dados do Cancer Treatment and Survivorship Statistics de 2022, publicados por Miller e colegas, sugerem que aproximadamente 65% dos diagnósticos de câncer de mama realizados naquele país o são em EC I, demonstrando assim, a importância de discussões relacionadas ao manejo terapêutico desta população de baixo volume tumoral.

Tumores HER2-positivos (HER2+) apresentam risco de recorrência à distância suficientemente grande para justificar tratamento sistêmico perioperatório, mesmo quando do EC I. Gonzalez- ngulo e colegas avaliaram retrospectivamente população com câncer de mama HER2+, estágio patológico pT1a-b pN0, tratados no MDACC e demonstraram que o risco de recorrência à distância em 5 anos desta população, caso não tratada com terapêutica sistêmica adjuvante, se aproxima de 15%.

A despeito da não inclusão desta população de indivíduos com tumores subcentimétricos (1 cm ou menores) em estudos randomizados de tratamento perioperatório, dados populacionais sugerem o potencial benefício do acréscimo de quimioterapia combinado a trastuzumabe na redução do risco de recorrência de doença e mortalidade câncer específica, para população de doença HER2+ e EC I. Van Ramshorst e colegas avaliaram dados populacionais do banco de dados holandês e demonstraram que das 3.512 pacientes diagnosticadas com doença HER2+ EC I naquele país, no período de 2006-2012, 45% foram tratadas com quimioterapia e/ou trastuzumabe adjuvantes (em sua imensa maioria tratamento combinado de quimioterapia + trastuzumabe) e 55% foram apenas operadas, sem receber

terapêutica sistêmica após a cirurgia. Guardado os potenciais vieses de estudos populacionais retrospectivos, neste dado holandês, as pacientes tratadas com terapêutica sistêmica adjuvante tiveram benefício estatístico e clinicamente relevante na redução da mortalidade câncer específica, independente do tamanho inicial da lesão (pT1a, pT1b ou pT1c), conforme demonstrado na figura 1.



(Figura 1)

## Revisão da Literatura

Atualmente, as diretrizes americanas da ASCO e NCCN e as diretrizes europeias da ESMO sugerem o uso de esquema baseado em taxano e trastuzumabe para o tratamento de tumores HER2+ iniciais, EC I. Há relativo consenso na indicação de tratamento adjuvante para pacientes com tumores > 0.5 cm e concordância entre as diretrizes na indicação de esquema descalonado para esses tumores sem comprometimento axilar e menores ou iguais a 2 cm. Tal recomendação é baseada nos dados do estudo APT, publicados por Tolaney e colegas, em que foi demonstrado excelente desfecho de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), para esta população de pacientes tratados com paclitaxel semanal e trastuzumabe.

O estudo APT foi um estudo de fase II de braço único, que incluiu 406 pacientes com doença HER2+, tumores < 3 cm e axila negativa. Após cirurgia, pacientes foram submetidos a 12 semanas de tratamento semanal combinado de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> + trastuzumabe 2 mg/Kg, seguidos de 13 ciclos adicionais de trastuzumabe 6 mg/kg D1 a cada 3 semanas. Mais de 90% da população tinha tumor menor ou igual a 2 cm e dois terços da população apresentava doença triplo positiva. Em uma mediana de seguimento de 6.5 anos, a SLDi em 7 anos foi de 93.3% (95% CI, 90.4% a 96.2%). De um total de 406 pacientes tratadas neste estudo, apenas 4 tiveram recorrência de doença à distância. A despeito da excelente tolerabilidade a este esquema de tratamento, algo 22% das pacientes apresentaram fadiga de grau 2-4 e 13% desenvolveram diarreia e neuropatia periférica de grau 2-4. Ainda, alopecia ocorre em virtualmente 100% das pacientes tratadas com taxano, na ausência do

uso de medidas profiláticas, como touca térmica.

Na busca de novas opções terapêuticas para esta população de pacientes com doença HER2+ inicial e de baixo volume tumoral, foi proposto o estudo ATEMPT trial. Este estudo objetivou testar o uso de T-DM1 (trastuzumabe entansina) adjuvante como terapêutica sistêmica para pacientes de baixo risco, definidos por tumor menor ou igual a 2 cm, axila negativo, HER2+. O T-DM1, um anticorpo conjugado à droga, já havia demonstrado grande segurança no manejo de pacientes com doença HER2+ metastática, com baixas taxas de neuropatia periférica, fadiga, neutropenia, reação infusional, cardiotoxicidade, além da baixa taxa de alopecia. No ATEMPT trial, 497 pacientes com doença HER2+ inicial foram randomizadas após cirurgia para os braços de T-DM1 adjuvante versus esquema baseado em taxano e trastuzumabe definidos pelo APT trial (randomização 3 para 1 a favor do braço T-DM1). Como critérios de elegibilidade, as pacientes deveriam ter tumores iguais ou menores que 2 cm e axila negativa ou micrometástase axilar (apenas 4% da população do estudo tinha pN1mic). Aproximadamente 50% da população do estudo tinha tumores entre 1-2 cm e 75% da amostra do estudo era composta por tumores triplo positivos. Dois desfechos foram definidos como co-primários: SLDi e toxicidade clinicamente relevante (TCR). As hipóteses do estudo eram de que a sobrevida livre de doença invasiva em 3 anos do braço tratado com T-DM1 adjuvante seria superior a 95% e que a frequência de TCR no braço T-DM1 seria 40% inferior (em termos relativos) que a frequência de TCR no braço baseado no esquema APT. Em uma mediana de 3.9 anos de seguimento, a SLDi em 3 anos no braço T-DM1 foi de 97.8% (95% CI, 96.3% a 99.3%), demonstrando positividade para este desfecho estudado. No entanto, a TCR foi de aproximadamente 46% em ambos os grupos, não havendo, portanto, redução da frequência de TCR no braço T-DM1 quando comparado ao esquema de taxano/trastuzumabe.

O perfil de toxicidade de T-DM1 adjuvante versus trastuzumabe/taxano foi distinto, sendo as frequências de neuropatia periférica, reação infusional, diarreia e alopecia menores no braço T-DM1 (com relevância clínica e estatística). No entanto, toxicidades requerendo descontinuação do tratamento foram mais comuns no braço de T-DM1 adjuvante (17% vs 6%). A toxicidade cardíaca foi muito baixa em ambos os braços de tratamento e houve segurança na indicação de radioterapia adjuvante concomitante ao uso de T-DM1, sem aparente incremento substancial na frequência de radiodermite.

## Discussão

A despeito dos dados animadores de SLDi trazidas pelo estudo ATEMPT, com baixa frequência de recorrência à distância desta população quando tratada com T-DM1 adjuvante, nenhuma grande agência internacional (FDA ou EMA) ainda concedeu ao T-DM1 a designação de tratamento adjuvante para população de doença HER2+ de baixo volume tumoral, EC I. Pesa contra esta indicação a mediana de seguimento ainda precoce do ATEMPT trial (3.9 anos), a ausência de redução da frequência de TCR quando comparado a esquema de taxano e trastuzumabe e o custo empregado, ainda elevado, deste medicamento em diversas partes do mundo, sobretudo na ausência de dados de custo-efetividade.

## Conclusão

O uso rotineiro de T-DM1 adjuvante em câncer de mama HER2-positivo estágio clínico I não está indicado. Não há regulamentação desta molécula para esta indicação em nossa agência reguladora; não dispomos de estudos de custo-efetividade para esta indicação; T-DM1 não se demonstrou menos tóxico do que esquema contendo trastuzumabe e taxano adjuvante e o tempo de seguimento do estudo ATEMPT ainda é restrito. É possível imaginar cenários de exceção, em que por contraindicação relativa ou absoluta ao uso de taxanos, caiba a discussão individualizada do uso de T-DM1 adjuvante aos moldes do ATEMPT trial.

# HÁ ESPAÇO PARA O USO DE T-DM1 EM CÂNCER DE MAMA HER2-POSITIVO ESTADIO CLÍNICO I?

**OPINIÃO DO REVISOR: NÃO.**

Votação dos painelistas: **100% NÃO**

Opinião do Conselho Científico da SBM-SP: **81,8% NÃO / 18,2% SIM**

Opinião Sócios SBM-SP: **59,4% NÃO | 40,6% SIM**

---

## Bibliografia:

- Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al - Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022 Jun 23.
- van Ramshorst MS, der Loo MH, Dackus GMHE, et al - The effect of trastuzumab-based chemotherapy in small node-negative HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jul;158(2):361-71.
- Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al - High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5700-6.
- Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al - Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):134-41.
- Tolaney SM, Tayob N, Dang CT, et al - Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Jul 20;39(21):2375-2385.