



Tratamento sistêmico neoadjuvante do câncer de mama HER-2 positivo



Marcela Bonalumi dos Santos

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo



Alexssandra Lima Siqueira dos Santos

Médica oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Introdução

A amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) está presente em 15% a 25% dos casos de câncer de mama, caracterizando um perfil biologicamente agressivo e com maior sensibilidade à quimioterapia citotóxica^{1,2}. Neste capítulo, abordaremos as principais considerações clínicas e estratégias para otimizar os resultados nesse subgrupo de pacientes.

2. Importância da neoadjuvância

A neoadjuvância, que envolve o uso de terapia sistêmica antes da intervenção cirúrgica, é uma abordagem cada vez mais comum em tumores HER-2 positivos. Os objetivos principais da neoadjuvância incluem a otimização do resultado cirúrgico, com a conversão de cirurgias radicais em conservadoras quando possível. Além disso, permite a avaliação da resposta ao tratamento, fornecendo informações prognósticas valiosas e orientando terapias adjuvantes. A resposta patológica completa (RPC), definida como a ausência de células tumorais invasivas no tecido mamário e nos linfonodos axilares após o tratamento neoadjuvante, é frequentemente utilizada como um marcador de bom prognóstico em longo prazo^{3,4}.

3. Indicações para o tratamento neoadjuvante

O tratamento pré-operatório é recomendado para tumores localmente avançados, definidos como estágio clínico III com comprometimento linfonodal ou estágios IIb com doença T3. Para tumores HER-2, a neoadjuvância é indicada para pacientes com tumores ≥ 2 cm e/ou linfonodo positivo. Além disso, o tratamento neoadjuvante pode ser considerado em pacientes com doença em estágio clínico I ou II, especialmente em casos com a relação mama/tumor desfavorável e indicação de cirurgia radical^{5,6}.

4. Papel da clipagem

A administração concomitante de quimioterapia citotóxica com agentes que bloqueiam a ativação da via HER-2 aumenta a quimiossensibilidade do tumor, elevando as taxas de resposta patológica completa. Dessa forma, sempre que possível, é aconselhável realizar a clipagem das lesões tumorais antes

do início do tratamento neoadjuvante. Esse processo envolve a colocação de um pequeno marcador metálico (ou clipe) no tumor primário, geralmente guiado por mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética. A presença do clipe permite que os cirurgiões identifiquem com precisão o local do tumor original, mesmo que ele não seja mais visível, garantindo margens cirúrgicas adequadas nas cirurgias conservadoras e minimizando as chances de reintervenção⁷.

5. Tratamento sistêmico

A base do tratamento sistêmico neoadjuvante para tumores HER-2 positivo é composta pela associação de anticorpos anti-HER-2 (trastuzumabe e pertuzumabe) com a quimioterapia. Os regimes de tratamento padrão e suas variações serão explicadas a diante.

Papel das antraciclinas

As antraciclinas, incluindo doxorrubicina e epirrubicina, são uma classe de quimioterápicos eficazes no combate ao câncer devido a sua capacidade de inibir a topoisomerase II, resultando em quebras de DNA e morte celular. No entanto, uma preocupação significativa é a cardiotoxicidade, especialmente quando usadas em combinação com o trastuzumabe⁸. Além disso, as antraciclinas estão associadas a um risco aumentado de desenvolver leucemia mieloide aguda secundária e síndrome mielodisplásica⁹. Embora seja um risco relativamente baixo, deve ser levado em consideração, especialmente em pacientes jovens ou aqueles com histórico de exposição prévia a outros agentes quimioterápicos.

Diante desses riscos, estudos como TRAIN-2 e TRYPHAENA investigaram regimes sem antraciclinas, mostrando que esses podem oferecer taxas de RPC semelhantes e menores riscos de disfunção cardíaca^{10,11}. Já o estudo BERENICE confirmou a segurança cardíaca tanto em regimes de dose-densa quanto padrão com antraciclinas, combinados com trastuzumabe e pertuzumabe, destacando alternativas seguras e eficazes para o manejo desses pacientes¹². Favorecemos o uso do esquema TCHP (carboplatina, docetaxel ou paclitaxel, trastuzumabe e pertuzumabe) em detrimento aos regimes com antracíclicos.

Estratégia de descalonamento

Em pacientes com comorbidades limitantes ou com doença de baixo risco pode-se considerar o descalonamento (redução da intensidade e/ou duração



da quimioterapia de tratamento sistêmico). No contexto neoadjuvante, temos dados de estudos de fase II, como DAPHNE e WSG ADAPT HER+/HR-, com taxas de resposta patológica completa de aproximadamente 90% para pacientes em estágio II e III tratadas com paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 semanas, associado à combinação do trastuzumabe e pertuzumabe (THP)^{13,14}. Embora os resultados sejam promissores, recomenda-se que pacientes com câncer de mama HER-2 positivo em estágio II a III, sem contraindicações, recebam o tratamento padrão e que o esquema THP seja reservado a casos com comorbidades limitantes.

Terapia anti-HER-2

O trastuzumabe consiste no pilar do tratamento para tumores de mama HER-2 positivo e a sua associação ao pertuzumabe é indicada na neoadjuvância de tumores de mama HER-2 positivo¹⁵. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do receptor HER-2, inibindo a via de sinalização para proliferação celular. O pertuzumabe é um anticorpo monoclonal que se liga a um epítipo diferente no receptor HER-2, bloqueando a formação de heterodímeros de HER-2, um mecanismo importante de resistência ao trastuzumabe. Quando combinado com trastuzumabe, o pertuzumabe otimiza a inibição da ativação de HER-2¹⁶.

Recomenda-se a utilização de trastuzumabe e pertuzumabe à terapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo ao utilizar qualquer um dos regimes quimioterápicos discutidos (tabela 1). A adição de pertuzumabe melhora as respostas locorregionais em pacientes com doença em estágio clínico II a III¹⁵.

Tabela 1. Protocolos preferenciais de terapia sistêmica neoadjuvante em HER-2

TCHP	THP	AC-THP
Carboplatina AUC 6 + docetaxel 175mg/m² EV a cada 21 dias por seis ciclos + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m² no ciclo 1 e 420mg/m² nos demais ciclos	Paclitaxel 80mg/m² semanal por 12 ciclos + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m² no ciclo 1 e 420mg/m² nos demais ciclos	Doxorrubicina 60mg/m² + ciclofosfamida 600mg/m² a cada 14 dias com GSFC + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m² no ciclo 1 e 420mg/m² nos demais ciclos
Carboplatina AUC 6 + paclitaxel 60mg/m² no D1 e no D8 a cada 21 dias por oito ciclos ou carboplatina AUC 5 + paclitaxel 175mg/m² a cada 21 dias + Trastuzumabe 8mg/kg no ciclo 1 e 6mg/kg nos demais ciclos a cada 21 dias + pertuzumabe 840mg/m² no ciclo 1 e 420mg/m² nos demais ciclos		

6. Características prognósticas

O câncer de mama HER2-positivo é uma entidade heterogênea com respostas variáveis à terapia neoadjuvante. A resposta patológica completa, acessada na peça cirúrgica, é um importante marcador prognóstico, relacionado a maior sobrevivência nessas pacientes^{3,4}.

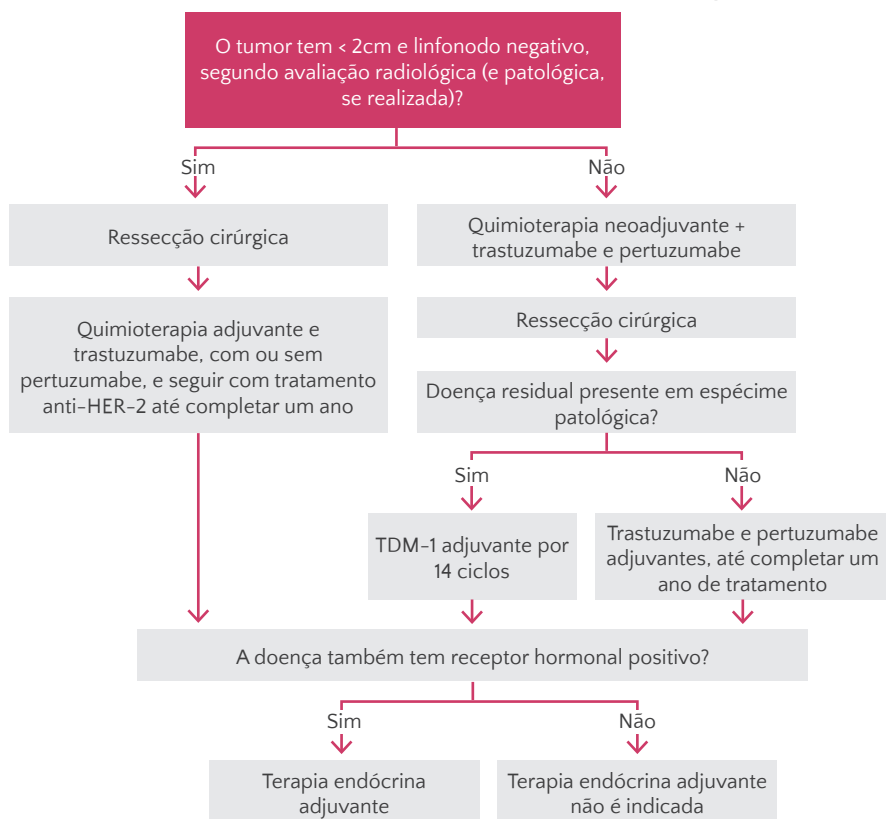
Algumas características tumorais, como o status do receptor hormonal, o subtipo intrínseco, o status do gene PiK3CA e o infiltrado linfocitário tumoral (TIL), podem explicar essas diferenças nas taxas de resposta patológica completa entre as pacientes HER-2 positivas. Além disso, essas variáveis podem ter significado prognóstico em longo prazo e potencialmente ajudar a direcionar a terapia no futuro^{3,17-20}.



7. Tratamento adjuvante após terapia neoadjuvante

Pacientes tratadas com quimioterapia neoadjuvante e trastuzumabe (com ou sem pertuzumabe) devem receber terapia direcionada ao HER-2 no cenário adjuvante. A escolha da terapia é baseada na resposta patológica ao tratamento neoadjuvante (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de tratamento do câncer de mama HER-2 positivo



TDM-1 = trastuzumabe-entansina

Paciente com resposta patológica completa

Para pacientes que atingem resposta patológica completa, as diretrizes atuais recomendam continuar o trastuzumabe até completar um total de 12 meses de terapia anti-HER-2. Pacientes com doença inicialmente positiva para linfonodos também devem continuar com trastuzumabe e pertuzumabe pelo restante do ano, com base nos achados do estudo adjuvante APHINITY. Esse estudo concluiu que a adição de pertuzumabe no cenário adjuvante pode melhorar

significativamente a sobrevida livre de doença invasiva em pacientes com doença positiva para linfonodos. No entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na sobrevida global após um acompanhamento mediano de 8,4 anos²¹.

Paciente sem resposta patológica completa

Em pacientes que não atingem resposta patológica completa, a terapia adjuvante com T-DM1 (trastuzumabe-entansina) deve ser oferecida em vez da monoterapia com trastuzumabe. Essa recomendação é baseada nos resultados do estudo KATHERINE. Neste ensaio clínico de fase III, pacientes com tumores invasivos residuais após terapia neoadjuvante foram randomizados para receber T-DM1 adjuvante ou trastuzumabe por 14 ciclos.

O tratamento com T-DM1 melhorou significativamente a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em comparação com o tratamento com trastuzumabe (88,3% *versus* 77%, respectivamente; HR: 0,5; IC de 95%; 0,39-0,64; $p < 0,001$)²². O T-DM1 foi eficaz independentemente do status HER-2 em espécimes que não atingiram a resposta patológica completa²³. A radioterapia adjuvante e a terapia endócrina podem ser administradas concomitantemente com o T-DM1, mas os dados são limitados para pacientes com indicação de irradiação nodal extensa, incluindo os nódulos mamários internos²⁴.

Pacientes com tumores HER-2 que também expressem receptores hormonais devem receber hormonioterapia adjuvante conforme indicado em tumores luminais.

FICA A DICA!

Para quem? A neoadjuvância deve ser indicada para pacientes com tumores ≥ 2 cm e/ou linfonodo positivo.

Qual o regime de escolha? Favorecemos o uso do esquema TCHP (carboplatina, docetaxel ou paclitaxel, trastuzumabe e pertuzumabe) em detrimento aos regimes com antracíclicos.

Qual tratamento adjuvante após neoadjuvância? Baseado no status de resposta pós-tratamento neoadjuvante. Se resposta patológica completa: manter bloqueio de HER-2 com trastuzumabe até completar 12 meses e associar pertuzumabe por um ano, caso haja previamente linfonodo positivo. Se doença residual: terapia adjuvante com T-DM1 por 14 ciclos.



Referências

1. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
2. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist*. 2003;8(4):307-25.
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
4. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
5. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010;375(9712):377-84.
6. Aebi S, Karlsson P, Wapnir IL. Locally advanced breast cancer. *Breast*. 2022;62(suppl.1):S58-S62.
7. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-16.
8. Hortobágyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer: an overview. *Drugs*. 1997;54(suppl.4):1-7.
9. Smith RE, Bryant J, DeCillis A et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1195-204.
10. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED et al. Three-Year Follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual ERBB2 blockade in patients with ERBB2-positive breast cancer: a secondary analysis of the TRAIN-2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(7):978-84.
11. 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 (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
12. Dang C, Ewer MS, Delaloge S et al. BERENICE final analysis: cardiac safety study of neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy followed by adjuvant pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(11):2596.
13. Nitz U, Gluz O, Graeser M et al. De-escalated neoadjuvant pertuzumab plus trastuzumab therapy with or without weekly paclitaxel in HER2-positive, hormone receptor-negative, early breast cancer (WSG- ADAPT-HER2p/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):625-35.
14. Waks AG, Desai NV, Li T et al. A prospective trial of treatment de-escalation following neoadjuvant paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab in HER2-positive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):63.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer – version 4.2024. [Internet] Acesso em: 16 jun 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
16. Nami B, Maadi H, Wang Z. Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):342.
17. Prat A, Carey LA, Adamo B et al. Molecular features and survival outcomes of the intrinsic subtypes within HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):dju152.
18. Loibl S, von Minckwitz G, Schneeweiss A et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3212-20.
19. Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):105-13.

20. Salgado R, Denkert C, Campbell C et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448-54.
21. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):986-7.
22. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-28.
23. Loibl S, Huang CS, Mano MS et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):106.
24. Mamounas EP, Untch M, Mano MS et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005-14.