



Tratamento sistêmico adjuvante do câncer de mama HER-2 positivo



Pedro Liedke

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co em Porto Alegre (RS)



Alexandre Boukai

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co do Rio de Janeiro



1. Terapia com trastuzumabe

A descoberta da amplificação do gene HER-2/*neu* ou *c-erb* B2 em alguns cânceres de mama e sua associação com o aumento da expressão proteica de HER-2 com pior prognóstico levou ao desenvolvimento da primeira terapia anti-HER-2 com o anticorpo monoclonal humanizado trastuzumabe^{1,2}. Na adjuvância, o trastuzumabe foi originalmente testado nos estudos HERA e NSABP B31/NCCTG 9831^{3,4}.

O estudo HERA randomizou pacientes com tumores HER-2 positivos com 1cm ou axila positiva para quimioterapia com trastuzumabe sequencial à quimioterapia por um ano, dois anos ou observação³. Os resultados atualizados com 11 anos de seguimento desse estudo demonstraram persistência de benefício para pacientes tratados com um ano de trastuzumabe, com *hazard ratio* (HR) de 0,76 para sobrevida livre de doença (SLD) e 0,74 para sobrevida global (SG), com benefício independentemente da expressão de receptores hormonais³. Infelizmente, o braço de dois anos de tratamento não obteve benefícios em relação ao braço de um ano³.

Na análise conjunta dos estudos NSABP B31/NCCTG 9831, as pacientes foram randomizadas para quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) seguida de paclitaxel (a cada 21 dias ou semanal), recebendo trastuzumabe por um ano ou ficando em observação⁴. Com seguimento de 8,4 anos, as pacientes que receberam trastuzumabe apresentavam ganho de SG, com HR de 0,63 para SG e HR de 0,6 para SLD. Visto que o estudo NCCTG 9831 permitia fazer o trastuzumabe sequencial ou concomitante com o taxano, aquelas pacientes que receberam tratamento concomitante apresentaram uma tendência a benefício com a concomitância, com HR de 0,77 (IC de 99,9%; 0,53-1,11; $p=0,0216$), passando essa a ser a forma preferida de uso⁵.

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) recomendam como uso padrão o AC (dose-densa ou convencional a cada 21 dias), seguido do uso concomitante de taxano e trastuzumabe (tabela 1)⁶.

Tabela 1. Esquemas terapêuticos recomendados para câncer de mama HER-2 positivo inicial⁶

AC-T (dose-densa ou convencional cada 21 dias) + H ± pertuzumabe*
TCH ± pertuzumabe*
T semanal H para tumores < 2cm
T-DM1 deve ser usado após neoadjuvância com taxano + H ± pertuzumabe sem pCR**

* Incluir o pertuzumabe em pacientes que realizarem neoadjuvância ou na adjuvância com linfonodo positivo. A duração recomendada de H é de um ano (18 ciclos), podendo ser de seis meses (nove ciclos) se toxicidade ou muito baixo risco. A duração total (neoadjuvante + adjuvante) recomendada de H + pertuzumabe é de 18 ciclos (1 ano).

*** T-DM1 deve ser administrado por 14 ciclos na adjuvância.*

AC = docetaxel + ciclofosfamida; T = paclitaxel pode ser administrado semanalmente ou em dose-densa ou docetaxel é administrado a cada 21 dias; H = trastuzumabe; TCH = docetaxel + carboplatina + trastuzumabe; T semanal H: paclitaxel + trastuzumabe; pCR = resposta patológica completa

2. Tempo de duração do trastuzumabe

Na mesma época dos estudos HERA e NSABP B31/NCCTG 9831, um estudo finlandês chamado FinnHER2 utilizou nove semanas de trastuzumabe adjuvante *versus* observação após quimioterapia, demonstrando um HR para recorrência ou morte de 0,41 e HR para recorrência à distância de 0,29, favorecendo o braço do trastuzumabe⁷. Essa descoberta levou a um grande debate sobre a duração ideal do trastuzumabe adjuvante e o desenvolvimento de diversos estudos comparando um ano de trastuzumabe com períodos menores de tratamento, variando de nove semanas a seis meses e utilizando delineamentos de não inferioridade⁸⁻¹².

Desses cinco estudos, apenas o PERSEPHONE atingiu seu desfecho primário, sugerindo que seis meses de trastuzumabe seriam não inferiores a 12 meses⁹. Uma recente metanálise de dados individuais de cinco estudos com mais de 11 mil pacientes demonstrou a não inferioridade de seis meses *versus* 12 meses de trastuzumabe¹³. Permaneceu, entretanto, o consenso geral de manter o tratamento por um ano, exceto para pacientes com toxicidade cardíaca ou muito baixo risco¹⁴. As diretrizes da SBOC mantêm a recomendação de um ano como terapia padrão (tabela 1)⁶.

3. Redução da intensidade da quimioterapia

Também houve grande interesse em estratégias de redução da intensidade da quimioterapia em pacientes HER-2 positivas, sendo que dois estudos de fase II abordaram o assunto. O estudo APT randomizou pacientes HER-2 positivas com tumores de até 3cm e axila negativa para receberem 12 semanas de paclitaxel com um ano de trastuzumabe¹⁵.

Nesse estudo de 406 pacientes, a sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) em três anos foi de 98,7% e a sobrevida livre de recorrência (SLR) em três anos foi de 99,2%¹⁵. A SLDi em dez anos foi de 91,3%, com SG de 94,3% e a sobrevida de câncer de mama específica, 98,8%¹⁶. Devido aos ótimos resultados desse estudo, o uso de 12 semanas de paclitaxel com um ano de trastuzumabe (TH) passou a ser considerado como terapia aceitável para pacientes com tumores HER-2 estágio I^{4,17}. Nota-se que nesse estudo apenas 9% das pacientes apresentavam tumores T2 e 3cm.



O estudo fase II ATTEMPT avaliou 383 pacientes que receberam T-DM1 e 114 pacientes que receberam TH a fim de testar a hipótese de que T-DM1 apresentasse 40% menos toxicidade clinicamente relevante (TCR) do que TH. De acordo com resultados apresentados, o T-DM1 apresentou toxicidade considerável, com 25% de TCR em comparação com 36% com o TH e, apesar de ser estatisticamente significativa, a diferença ficou aquém dos 40% planejados. A taxa de descontinuação do T-DM1 foi de 17% por eventos adversos. Após três anos, a SLD para T-DM1 foi de 97,5%¹⁸.

As diretrizes da SBOC de 2020 recomendam o uso de paclitaxel com trastuzumabe como alternativa para tumores < 2cm (tabela 1)⁶.

4. Omissão de antraciclina

A omissão da antraciclina com o objetivo de reduzir a toxicidade cardíaca também tem sido motivo de estudos clínicos. O estudo BCIRG 006 testou na adjuvância duas estratégias de quimioterapia com trastuzumabe, uma com e outra sem antraciclina, em relação ao braço controle¹⁹. As pacientes foram randomizadas para terapia convencional com doxorrubicina ou ciclofosfamida a cada 21 dias por quatro ciclos, seguida de quatro ciclos de paclitaxel a cada 21 dias (AC-T) como controle, AC-T com trastuzumabe por um ano (AC-TH) ou docetaxel, carboplatina por seis ciclos a cada 21 dias e trastuzumabe por um ano (TCH).

Esse estudo demonstrou superioridade dos braços com trastuzumabe em relação ao controle, com SLD em cinco anos de 84% para AC-TH (HR: 0,64) e 81% para TCH (HR: 0,75) quando comparados com o controle. Em cinco anos, a SG para AC-TH foi de 91% (HR: 0,63) e para TCH também de 91% (HR: 0,77). Esse estudo não mostrou diferença de desfechos em relação aos braços que receberam trastuzumabe, porém ele não havia sido planejado para ter poder estatístico para essa comparação.

O desenvolvimento de insuficiência cardíaca foi de 2% para o grupo AC-TH e de 0,4% para o grupo TCH ($p < 0,001$). Também houve vantagem para o grupo TCH em relação à perda de fração de ejeção superior a 10% do basal, ocorrendo em 9,4% das pacientes *versus* 18,9% das pacientes no AC-TH ($p < 0,001$). Baseando-se nos achados desse estudo, principalmente relacionados à redução de toxicidade cardíaca, THC passou, então, a ser considerado um dos tratamentos adjuvantes indicados para o câncer de mama HER-2 positivo^{14,17}.

5. Tumores menores que 1cm

Não há estudos clínicos randomizados para pacientes com tumores HER-2 positivos menores que 1cm. Entretanto, os consensos recomendam tratamento para pacientes com tumores T1b (entre 0,6cm e 1cm) e sugerem avaliação caso a caso para tumores T1a (menores que 0,5cm)¹⁴. Essa recomendação é baseada em alguns estudos retrospectivos que demonstraram aumento de risco de recidiva para tumores HER-2 positivos mesmo com menos de 1cm.

No primeiro estudo, Gonzales-Angulo *et al* avaliaram retrospectivamente 965 pacientes T1a-bNOMO, dos quais 98 apresentavam HER-2 positivo²⁰. Nesse estudo, a sobrevida livre de recorrência (SLR) em cinco anos foi de 77,1% para pacientes HER-2 positivo em comparação com 93,7% para HER-2 negativo ($p<0,001$). A SLR em cinco anos também foi influenciada pela presença de receptores hormonais (RH) nos tumores HER-2 positivos, sendo 93,9% para tumores RH positivo e 83,3% para RH negativo ($p<0,001$).

Outro estudo, realizado por Curigliano *et al*, avaliou retrospectivamente 2.310 pacientes com tumores T1a-bNOMO, dos quais 150 apresentavam HER-2 positivo²¹. Nesse estudo, a SLD em cinco anos foi de 92% (IC de 95%; 86%-99%) para tumores HER-2 positivo comparado com 99% (IC de 95%; 96%-100%) para tumores HER-2 negativo. Nota-se que em nenhum desses estudos as pacientes HER-2 positivo receberam tratamento anti-HER-2^{20,21}. No caso do estudo APT, 30,5% das pacientes incluídas apresentavam tumores T1b e 16,7%, T1a¹⁵.

6. Utilização de outras terapias anti-HER-2 positivo na adjuvância

Pertuzumabe

O uso de pertuzumabe em combinação com trastuzumabe (HP) por um ano na adjuvância em comparação com trastuzumabe (T) isolado foi avaliado pelo estudo APHINITY²². A SLDi foi estatisticamente significativa, com HR de 0,81 (IC de 95%; 0,66-1; $p=0,045$). O benefício absoluto, entretanto, foi uma redução de SLDi de 0,9% (94,1% para o grupo HP *versus* 93,2% para o grupo T). Em atualização recente após seis anos de seguimento, não foi demonstrado benefício para SG entre os grupos²³.

Para pacientes com axila positiva, o HR foi de 0,72 (IC de 95%; 0,59-0,86), com SLDi de 88% para o grupo HP *versus* 83% para o grupo T²³. Não houve diferença significativa para pacientes com axila negativa. Apesar de dobrar a taxa de



toxicidade cardíaca, a frequência absoluta foi baixa no grupo HP (0,7%) em comparação com o grupo T (0,3%)²². O grupo HP também apresentou maiores taxas de diarreia, anemia e neutropenia grau 3 ou mais, sendo que a diarreia grau 3 ocorreu em 9,8% dos pacientes com HP comparado com 3,7% para o grupo T²².

As diretrizes da SBOC recomendam que se considere o uso da combinação de pertuzumabe com trastuzumabe para pacientes de alto risco (classificados com axila comprometida ou RH negativo) (tabela 1)⁶.

Neratinibe

O uso de neratinibe foi avaliado na adjuvância por um ano como tratamento sequencial a um ano de trastuzumabe no estudo EXTENET^{24,25}. Na análise após 5,2 anos de seguimento, o grupo que recebeu neratinibe apresentou benefício de SLDi, com HR de 0,73 (IC de 95%; 0,57–0,92; $p=0,0083$) em relação ao grupo placebo²⁵. Na análise de subgrupos, o benefício parece estar restrito à população RH positivo (HR: 0,6; IC de 95%; 0,43–0,83), enquanto a população RH negativo não parece se beneficiar dessa estratégia (HR: 0,95; IC de 95%; 0,66–1,35)²⁵. O uso de neratinibe foi associado a diarreia grau 3 em 40% dos pacientes (comparado com 2% no grupo placebo), sendo que a redução de dose ocorreu em 31% dos pacientes e a descontinuação por eventos adversos em 28%.

Lapatinibe

A incorporação do lapatinibe na adjuvância foi avaliada por dois estudos^{26,27}. O estudo ALTO avaliou quatro possíveis braços de tratamento anti-HER-2, sendo eles: lapatinibe por um ano; tratamento sequencial de trastuzumabe por 12 semanas seguido de 34 semanas de lapatinibe (T-L); uso concomitante de trastuzumabe e lapatinibe (T + L) por um ano; e controle de um ano de trastuzumabe²⁶. Precocemente, o braço de lapatinibe sozinho foi descontinuado por eficácia reduzida em relação ao controle com trastuzumabe. Com 4,5 anos de seguimento, não houve benefício em SLD ou SG para o braço sequencial nem para o braço T + L.

No estudo TEACH, pacientes com diagnóstico prévio de tumores HER-2 positivo há qualquer tempo passado e que não haviam sido previamente tratados com trastuzumabe receberam um ano de lapatinibe ou placebo²⁷. Nesse estudo, também não houve benefício do uso de um ano de lapatinibe.

7. Monitorização cardíaca

Visto que o uso de terapia anti-HER-2 pode causar redução da função cardíaca, é necessário realizar o monitoramento frequente da fração de ejeção durante o

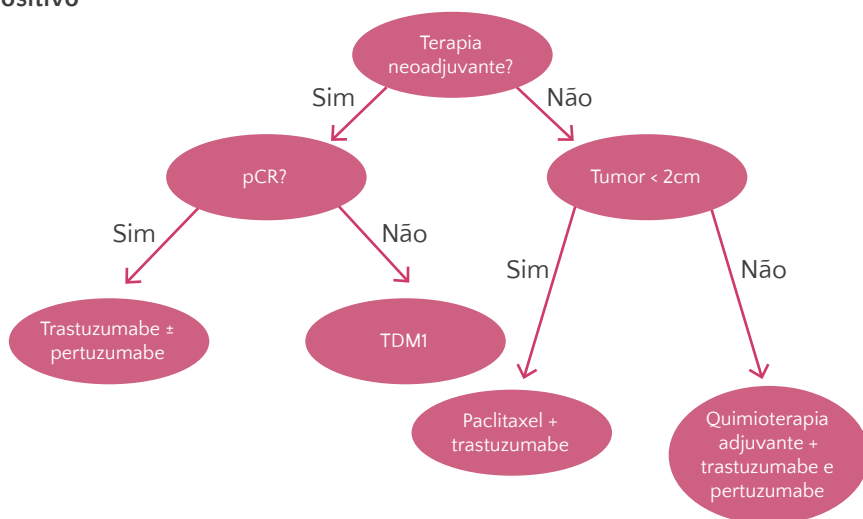
tratamento, seja por ecocardiografia, seja por MUGA (*multiple gated acquisition*). A atual recomendação da SBOC é que a monitorização da cardiotoxicidade seja realizada nos meses 0, 3, 6, 9 e 12 do tratamento⁶. Nos casos de queda da fração de ejeção mais de 16% do basal, ainda que normal ou 10% a 15% do basal, mas para abaixo do nível normal, deverá ser realizada uma pausa de quatro semanas, sendo possível a retomada do tratamento se houver a normalização⁶.

Fatores de risco para queda de fração de ejeção com trastuzumabe são idade superior a 50 anos e uso concomitante ou prévio de antraciclinas, especialmente em pacientes com sobrepeso, além de presença de disfunção prévia de fração de ejeção. A presença de diabetes, de doença coronariana, de valvulopatia cardíaca ou de radioterapia concomitante não aumenta significativamente o risco de cardiotoxicidade. Nos estudos de combinação de trastuzumabe e pertuzumabe, não houve aumento de cardiotoxicidade comparativamente ao uso de trastuzumabe sozinho^{22,28}.

8. Terapia hormonal

Todas as pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e RH positivo deverão realizar terapia hormonal adjuvante, conforme as rotinas recomendadas para pacientes com RH positivo.

Figura 1. Algoritmo de tratamento neoadjuvante no câncer de mama HER-2 positivo



pCR = resposta patológica completa
TDM-1 = trastuzumabe-entansina



Referências

1. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244(4905):707-12.
2. File D, Curigliano G, Carey LA. Escalating and de-escalating therapy for early-stage HER2-positive breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:3-13.
3. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD 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*. 2017;389(10075):1195-205.
4. Perez EA, Romond EH, Suman VJ 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*. 2014;32(33):3744-52.
5. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4491-7.
6. Rosa DD, Suzuki DA, Testa L et al; Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos – Mama: doença localizada adjuvância 2024. [Internet] Acesso em: 31 jul 2024. Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/Diretrizes-2024/pdf/19---Diretrizes-SBOC-2024---Mama-adjuvante-v4-FINAL.pdf>>.
7. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al; FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-20.
8. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. Six months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2591-8.
9. Earl HM, Hiller L, Vallier AL et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-612.
10. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORC). *Ann Oncol*. 2015;26(7):1333-40.
11. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol*. 2018;29(12):2328-33.
12. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1199-206.
13. Gulia S, Kannan S, Badwe R et al. Evaluation of 1-year vs shorter durations of adjuvant trastuzumab among patients with early breast cancer: an individual participant data and trial-level meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2011777.
14. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1541-57.
15. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-41.
16. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):273-85.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: breast cancer. Version 4.2024. 3 jul 2024. [Internet] Acesso em: 31 jul 2024. Disponível em: <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>.
18. Tolaney SM, Trippa L, Barry W et al. A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) vs paclitaxel (T) in combination with trastuzumab (H) for stage I HER2-positive breast cancer (BC) (ATEMPT). *Cancer Res*. 2020;80(suppl.4):GS1-GS1-05.
19. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83.

20. 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 1cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700-6.
21. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5693-9.
22. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
23. Piccart M, Procter M, Fumagalli D et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1448-57.
24. Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367-77.
25. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-700.
26. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol.* 2015;34(10):1034-42.
27. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):88-96.
28. Swain SM, Baselga J, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.