



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL**

**CÂNCER DE MAMA INVASOR HER2 POSITIVO NÃO-METASTÁTICO:  
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NUMA INSTITUIÇÃO PRIVADA EM  
SALVADOR, BAHIA, 2008-2020**

**MAYANA LOPES DE BRITO**

**Salvador – BA**

**2023**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO GONÇALO MONIZ**

**Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional**

**CÂNCER DE MAMA INVASOR HER2 POSITIVO NÃO-METASTÁTICO:  
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO NUMA INSTITUIÇÃO PRIVADA EM  
SALVADOR, BAHIA, 2008-2020**

**MAYANA LOPES DE BRITO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional do Instituto Gonçalo Muniz como requisito para obtenção do grau de Mestra.

**Orientador:** Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Junior

**Salvador - BA**

**2023**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Instituto Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ – Bahia - Salvador

**B862p** Brito, Mayana Lopes de

Câncer de mama invasor her2 positivo não-metastático: estudo epidemiológico numa instituição privada em Salvador, Bahia, 2008-2020. / Mayana Lopes de Brito. \_ Salvador, 2023.

43 f.: il.: 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Edson Duarte Moreira Junior

Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

1. Câncer de mama. 2. Genes HER-2. 3. Sobrevida. 4. Epidemiologia. I. Título.

CDU 618.19-006(813)

**“CÂNCER DE MAMA INVASOR HER2 POSITIVO NÃO-METASTÁTICO: ESTUDO  
EPIDEMIOLÓGICO NUMA INSTITUIÇÃO PRIVADA EM SALVADOR, BAHIA, 2008-2020”.**

**MAYANA LOPES DE BRITO**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Salvador, 25 de abril de 2023.**

**COMISSÃO EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 **DANELE ASSAD SUZUKI**  
Data: 26/04/2023 10:09:39-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

**Dra. Daniele Assad Suzuki**  
Médica  
SIRIO-LIBANÊS

Documento assinado digitalmente  
 **CLARISSA ARAUJO GURGEL ROCHA**  
Data: 02/05/2023 15:28:27-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

**Dra. Clarissa Araújo Gurgel Rocha**  
Pesquisadora  
IGM/FIOCRUZ

Documento assinado digitalmente  
 **EDSON DUARTE MOREIRA JUNIOR**  
Data: 25/04/2023 17:22:33-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

**Dr. Edson Duarte Moreira Júnior**  
Pesquisador  
IGM/FIOCRUZ

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de  
Nível Superior - Brasil (CAPES).

Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UNASUS).

## **AGRADECIMENTOS**

Em especial, para minhas pacientes, fonte de inspiração e amor.

A minha família, em especial, ao meu filho Gustavo.

Aos meus colegas e professores do curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica e Translacional.

Ao meu orientador Dr. Edson Duarte Moreira Jr.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,  
mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra  
alma humana.”

**(Carl G. Jung)**

BRITO, Mayana Lopes de. **Câncer de mama invasor HER2 positivo não-metastático: estudo epidemiológico numa instituição privada em Salvador, Bahia, 2008-2020**. 2023. 43 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é uma doença heterogênea, com diferentes subtipos associados a comportamentos biológicos distintos. A amplificação do gene HER2, verificada em 15-25% dos carcinomas invasivos da mama, correlaciona-se a comportamento mais agressivo, maior taxa de recorrência e maior mortalidade. Apesar de evidências científicas robustas provenientes, pouco é conhecido sobre o desfecho clínico desse subtipo de câncer de mama em mulheres brasileiras. **OBJETIVOS:** O presente estudo tem como objetivo descrever as características das pacientes com neoplasia de mama com hiperexpressão de HER2, assim como determinar presença de fatores prognóstico adicionais, toxicidades associadas a terapia e desfechos clínicos. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectivo. Os dados foram obtidos de prontuários eletrônicos de pacientes com diagnóstico de câncer de mama com hiperexpressão de HER2, estabelecido por critérios anatomopatológicos e por imunohistoquímica, admitidas na Clínica AMO no período de janeiro/2008 a dezembro/2020. Características demográficas foram reportadas de forma descritiva. O teste t de Student e Mann-Whitney foi utilizado para avaliação das variáveis contínuas. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Para comparação de proporções, foi usado o teste Qui Quadrado. O software STATA versão 15.1 foi utilizado para banco de dados e análises. **RESULTADOS:** 1696 prontuários foram avaliados, sendo 1438 pacientes excluídas devido ao subtipo molecular do câncer. Todos os 258 prontuários restantes foram avaliados quanto à expressão de HER2 e 79 foram excluídos devido ao estadiamento clínico IV e perda de seguimento, totalizando 179 participantes. Todas as pacientes incluídas eram do sexo feminino, com idade entre 30 e 97 anos, com média de 54,4, predominantemente sintomáticas (55,3%), com status de performance excelente (ECOG 0-1: 98,8%) e pós menopausa (60,3%). Predominou o carcinoma ductal (64,2%), grau 3 (39,1%), com receptores de estrógeno e progesterona (RE+/RP+: 43%/32,4%) e no estágio II (50,9%). Cirurgia oncológica foi realizada em 97,2% das pacientes, predominantemente conservadora (56,4%). Quimioterapia adjuvante foi utilizada em 84,3% das pacientes e neoadjuvante em 44,1%. Nestes cenários foi observada descontinuidade do tratamento por toxicidade de 8,9% e 8,6%, respectivamente. Dentre as pacientes que utilizaram bloqueio de HER2, foi constatada cardiotoxicidade em 5,7%. A taxa de resposta patológica completa após neoadjuvância foi de 56,25%, sendo mais frequente nas pacientes que realizaram bloqueio duplo do HER2 quando comparada às que realizaram bloqueio (RR 1,85; IC 95% 1,08–3,16; NNT= 2,94;  $p=0,018$ ). **CONCLUSÃO:** Esse estudo fornece evidências do mundo real que apoiam os dados dos ensaios clínicos sobre o excelente prognóstico a longo prazo de pacientes com câncer de mama HER2-positivo inicial.

**Palavras-chave:** Câncer de mama. Genes HER-2. Sobrevida. Epidemiologia.



BRITO, Mayana Lopes de. **Non-metastatic HER2 positive invasive breast cancer: epidemiological study in a private institution in Salvador, Bahia, 2008-2020, 2008-2020.** 2023. 43 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica e Translacional) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2023.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Breast cancer is a heterogeneous disease, with different subtypes associated with different biological behaviors. Amplification of the HER2 gene, observed in 15-25% of invasive breast carcinomas, is correlated with more aggressive behavior, higher recurrence rate and higher mortality. Despite robust scientific evidence, little is known about the clinical outcome of this subtype of breast cancer in Brazilian women. **OBJECTIVES:** The present study aims to describe the characteristics of patients with breast cancer with overexpression of HER2, as well as to determine the presence of additional prognostic factors, toxicities associated with therapy and clinical outcomes. **METHODS:** Retrospective cohort study. Data were obtained from electronic medical records of patients diagnosed with breast cancer with overexpression of HER2, established by anatomopathological criteria and immunohistochemistry, admitted to Clínica AMO from January/2008 to December/2020. Data collection was carried out using a standard form with data regarding the patient, data on pathological anatomy and immunohistochemistry, staging, oncological treatment, time elapsed since initial therapy and disease recurrence (in the case of adjuvant and neoadjuvant context) and progression of illness and death (in the case of the context of advanced illness). Demographic characteristics were reported descriptively. Student's t test and Mann-Whitney test were used to evaluate continuous variables. For comparison of proportions, the Chi Square test was used. STATA software version 15.1 was used for database and analysis. **RESULTS:** 1696 medical records were evaluated, with 1438 patients excluded due to the molecular subtype of cancer. All 258 remaining charts were evaluated for HER2 expression and 79 were excluded due to clinical stage IV and loss to follow-up, totaling 179 participants. All patients included were female, aged between 30 and 97 years, mean age 54.4, predominantly symptomatic (55.3%), with excellent performance status (ECOG 0-1: 98.8%) and post menopause (60.3%). Ductal carcinoma predominated (64.2%), grade 3 (39.1%), with estrogen and progesterone receptors (ER+/PR+: 43%/32.4%) and stage II (50.9%). Oncological surgery was performed in 97.2% of the patients, predominantly conservative (56.4%). Adjuvant chemotherapy was used in 84.3% of patients and neoadjuvant in 44.1%. In these scenarios, discontinuation of treatment due to toxicity was observed in 8.9% and 8.6%, respectively. Among the patients who used HER2 blockade, cardiotoxicity was observed in 5.7%. The complete pathological response rate after neoadjuvant therapy was 56.25%, being more frequent in patients who underwent double HER2 blockade when compared to those who underwent blockade (RR 1.85; 95% CI 1.08–3.16; NNT = 2.94; p=0.018). **CONCLUSION:** this study provides real-world evidence supporting clinical trial data on the excellent long-term prognosis of patients with early HER2-positive breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer. HER2 genes. Survival. Epidemiology.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Avaliação de prontuários de pacientes com neoplasias malignas da mama – 22  
Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características epidemiológicas e clínicas de 179 casos de câncer de mama, Salvador, 2004 a 2023	23
<b>Tabela 2</b>	Estadiamento do câncer de mama ao diagnóstico da população estudada (N=155) – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a janeiro de 2023	24
<b>Tabela 3</b>	Características anatomopatológicas de 179 casos de câncer de mama, Salvador, 2004 a 2020	25
<b>Tabela 4</b>	Abordagem cirúrgica da população estudada – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=174)	26
<b>Tabela 5</b>	Características do estudo anatomopatológico após cirurgia – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=174)	28
<b>Tabela 6</b>	Cardiotoxicidade associada ao bloqueio de HER2 no contexto adjuvante – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=151)	29
<b>Tabela 7</b>	Taxa de resposta patológica completa após bloqueio de HER2 neoadjuvante na população estudada – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=48)	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADC</b>	Conjugado anticorpo-droga
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>HER2</b>	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type</i>
<b>IHQ</b>	Imunohistoquímica
<b>PAAF</b>	Punção aspirativa por agulha fina
<b>PD</b>	Progressão de doença
<b>PI3K</b>	Fosfatidilinositol-3-quinase
<b>RE</b>	Receptor de estrógeno
<b>RP</b>	Receptor de progesterona
<b>SEER</b>	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
<b>SG</b>	Sobrevivência global
<b>SLDi</b>	Sobrevida livre de doença invasiva (SLDi)
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>T-DM1</b>	Trastuzumabe entansina

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b>	11
2	<b>OBJETIVOS</b>	17
2.1	OBJETIVO GERAL	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	18
3.1	DESENHO DO ESTUDO	18
3.2	POPULAÇÃO	18
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	18
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	18
3.5	MÉTODOS	18
3.6	RISCOS	18
3.7	BENEFÍCIOS	18
3.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
3.9	NÚMERO DE PACIENTES ESTIMADOS	18
4	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b>	20
5	<b>FACTIBILIDADE E RECURSOS/ORÇAMENTO</b>	21
6	<b>RESULTADOS</b>	22
6.1	DADOS HISTOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA TIPO CORE	24
6.2	MODALIDADE CIRÚRGICA	26
6.3	DADOS HISTOPATOLÓGICOS APÓS CIRURGIA	26
6.4	TOXICIDADE ASSOCIADA AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO SISTÊMICO	28
6.5	RESPOSTA PATOLÓGICA	29
7	<b>DISCUSSÃO</b>	31
8	<b>CONCLUSÃO</b>	35
9	<b>REFERÊNCIAS</b>	36
	<b>APÊNDICE A</b>	38

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência entre as mulheres, sendo considerado um problema de saúde pública mundial<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos, a *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) estimou a ocorrência em 2018 cerca de 266.120 casos novos e 40.920 mortes por carcinoma da mama<sup>2</sup>. A Organização Mundial da Saúde estima que, até 2030, a população mundial seja acometida com cerca de 2,74 milhões de novos casos de câncer de mama. Destes, cerca de 111 mil deverão correr no Brasil, representando a primeira causa de morte por câncer entre mulheres<sup>3</sup>.

O câncer de mama é uma doença heterogênea, com diferentes subtipos associados a comportamentos biológicos distintos, que se reflete em significativas mudanças no planejamento terapêutico. Por exemplo, a amplificação do gene *Human Epidermal growth factor Receptor-type* (HER2), verificada em 15- 25% dos carcinomas invasivos da mama<sup>4</sup>, correlaciona-se a um comportamento mais agressivo, com maior taxa de recorrência e maior mortalidade. No entanto, o desenvolvimento de terapia alvo com bloqueio da via de sinalização HER2 promoveu enorme mudança na história natural desse subtipo específico, e consequentemente a melhores desfechos clínicos (sobrevida livre de progressão e sobrevida global)<sup>4,5,6,7</sup>.

A introdução de terapias direcionadas ao HER2 para tratamento padrão melhorou drasticamente o prognóstico das pacientes com câncer de mama HER2-positivo (HER2+), em ambos os cenários: doença inicial e metastática. A descoberta do oncogene HER2 e o desenvolvimento do trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao HER2 causando *downregulation* dessa proteína, foi um grande marco no tratamento desta doença. Pertuzumabe, outro anticorpo monoclonal que se liga ao HER2 e previne a formação do complexo HER2/HER3, configura-se uma das vias mais poderosas de heterodimerização que ativa a proliferação celular e sobrevida da célula maligna, foi o segundo agente anti-HER2 incorporado ao tratamento de câncer de mama HER2+ em estágio inicial.

No tratamento de primeira linha da doença avançada, a combinação de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel resultou em um grande marco em taxa de sobrevivência global (SG). Este marco na terapia de bloqueio HER2 ocorreu com a aprovação do trastuzumabe no tratamento da doença metastática em 1998, e subsequentemente tratamento da doença inicial.

Por exemplo, a análise conjunta dos estudos NSABP B31 e NCCTG 9831 demonstrou que a adição de trastuzumabe no contexto adjuvante ao paclitaxel em pacientes submetidos a quimioterapia com antraciclina esteve associada a um aumento de sobrevida livre de doença (HR 0,48 IC95% 0,39 – 0,59;  $p < 0,0001$ ) e sobrevida global (HR 0,67 IC95% 0,48 – 0,93;  $p = 0,015$ )<sup>5</sup>. Esse benefício também foi demonstrado em esquemas sem antracilinas<sup>6</sup>.

O uso do trastuzumabe por 1 ano foi consolidado pelo estudo HERA, no qual se avaliou o uso do trastuzumabe sequencial por 1 ano versus 2 anos em pacientes com linfonodos acometidos ou com tumor com tamanho superior a 1cm. Não foi observado diferença em sobrevida global ou sobrevida livre de doença<sup>4</sup>. Estudos posteriores não conseguiram demonstrar não inferioridade na redução do tempo do uso da terapia de bloqueio HER2<sup>7</sup>.

Apesar do impacto positivo nos desfechos com a incorporação do trastuzumabe em associação com quimioterapia, dados apontam que cerca de 16% das pacientes deveram falecer em decorrência da neoplasia de mama<sup>5</sup>.

Nesse sentido, como objetivo de promover melhores desfechos oncológicos, foi sugerido a estratégia de duplo bloqueio da via de ativação do HER2, com avaliação inicial realizada em paciente com neoplasia de mama avançada.

O estudo de fase III CLEOPATRA avaliou o uso do duplo bloqueio associada a quimioterapia na primeira linha no contexto metastático em pacientes virgens de tratamento ou com tempo superior a 12 meses do término da adjuvância. O uso de pertuzumabe, trastuzumabe e docetaxel esteve associada a maior sobrevida livre de progressão (18,5 m x 12,4m HR 0,62 IC 0,95%: 0,51 0- 0,75  $p < 0,001$ ) e aumento de sobrevida global (56,5 *versus* 40,8 meses; HR=0,68; IC de 95%: 0,56-0,84;  $p = 0,0002$ ) quando comparada ao uso de trastuzumabe e docetaxel<sup>8</sup>.

O uso do duplo bloqueio no contexto adjuvante foi avaliado no estudo APHINITY. No entanto, os resultados no cenário adjuvante têm sido modestos. A adição de pertuzumabe ao trastuzumabe e quimioterapia adjuvante resultou em melhora de taxa de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi), benefício observado especialmente em pacientes com nódulo positivo. Esse estudo avaliou pacientes com linfonodo acometido ou consideradas de alto risco ( $T > 1$  cm ou  $T_{0,5} - 1$ cm, grau 3 ou receptores hormonais negativos ou  $< 35$  anos). As pacientes foram randomizadas em quimioterapia (baseada ou não em antraciclina) em combinação a trastuzumabe e pertuzumabe versus trastuzumabe e placebo. A terapia alvo era administrada

por 1 ano. Em seguimento de 10 anos, foi constatado aumento de sobrevida livre de doença invasiva naquelas pacientes com linfonodo comprometido (92% versus 90,2%; HR 0,77; IC 95% 0,62 – 0,96; p0,02) <sup>9</sup>.

No cenário neoadjuvante, a introdução de pertuzumabe ao tratamento padrão resultou em um aumento nas taxas de resposta patológica completa (RPc). A combinação de pertuzumabe e trastuzumabe em associação a quimioterapia foi avaliada também no cenário neoadjuvante em pacientes com linfonodos comprometidos ou tumores com tamanho superior a 2cm nos estudos NeoSPHERE e TRYPHAENA. Foi observado aumento da taxa resposta patológica completa <sup>10,11</sup>, desfecho esse que esteve relacionado diretamente com melhora na sobrevida livre de progressão<sup>10</sup>. Mais recentemente, o trastuzumabe entansina (T-DM1), um conjugado anticorpo-droga (ADC) composto por trastuzumabe ligado covalentemente a um derivado de maitansina, fármaco que inibe uma proteína fundamental para a multiplicação das células, demonstrou uma redução de 50% de doença invasiva ou morte entre as pacientes com câncer de mama HER2+, assim como em pacientes com doença residual após tratamento neoadjuvante com terapia anti-HER2 (IC 95%, 0,39–0,64; P < 0,001), dados do estudo Katherine<sup>12</sup>. Foram randomizadas 1486 pacientes para trastuzumabe versus TDM1 por 14 ciclos. Foi observado maior sobrevida livre de doença invasiva no grupo TDM1 (88,3% x 77% HR0,5; 95% IC 0,39 – 0,64; p< 0,001). Recorrência a distância como primeiro evento de doença invasiva foi constatada em 10,5% no grupo TDM1 versus 15,9% no grupo trastuzumabe. Este benefício foi consistentemente observado em todos os subgrupos de pacientes quando comparados com trastuzumabe. Portanto, para pacientes com doença invasiva residual após terapia anti-HER2 neoadjuvante, T-DM1 tornou-se o novo padrão de cuidado. Em pacientes com neoplasia de mama avançada com contraindicação ao uso do duplo bloqueio, o uso do TDM1 consiste em uma opção terapêutica não inferior, conforme demonstrado no estudo MARIANNE<sup>13</sup>.

Pacientes que recorrem dentro de 6 meses do término da adjuvância com terapia anti-HER2 ou que cursam com progressão de doença durante o uso de terapia anti-HER2 combinada à quimioterapia no contexto de doença avançada, opta-se preferencialmente pelo uso do TDM1 baseado nos resultados do estudo EMILIA<sup>14</sup>. Nesse, 991 pacientes foram randomizadas para uso de TDM1 versus lapatinibe e capecitabina. Foi observado o aumento significativo de sobrevida global (30,9 *versus* 25,1 meses; HR=0,68; IC de 95%: 0,55-0,85; p<0,001) e tempo



livre de progressão (9,6 *versus* 6,4 meses; HR=0,65; IC de 95%: 0,53-0,77; p<0,001) em favor do braço que recebeu TDM1.

A justificativa para uso de TDM1 em pacientes com progressão de doença (PD) após duas ou mais linhas de terapias anti-HER-2 (incluindo trastuzumabe e lapatinibe) baseia-se no estudo TH3RESA<sup>15</sup>. Nesse estudo foram randomizadas 602 mulheres para T-DM1 *versus* terapia de escolha do investigador, com ganho em sobrevida livre de progressão (6,2 *versus* 3,3 meses; HR=0,52; IC de 95%: 0,42-0,66; p<0,0001) e sobrevida global para o braço T-DM1 (22,7 meses *versus* 15,8 meses; HR=0,68; IC de 95%: 0,54-0,85; p=0,0007). Esses dados sugerem que o TDM1 é a melhor opção quando progressão após segunda linha (em pacientes que não receberam a medicação).

A indicação de lapatinibe baseia-se em estudo de fase III que avaliou o uso de capecitabina com ou sem uso de lapatinibe em pacientes refratárias tanto à quimioterapia quanto a trastuzumabe. A combinação demonstrou aumento de tempo livre de progressão (8,4 *versus* 4,4 meses; HR=0,49; IC de 95%: 0,34-0,71; p<0,001)<sup>16</sup>. Embora não haja papel para o lapatinibe no câncer de mama HER2+ em estágio inicial, a adição de neratinibe (uma droga inibidora e tirosina quinase pan-HER potente e irreversível) por 1 ano após a conclusão da quimioterapia e trastuzumabe adjuvante demonstrou uma taxa de sobrevida livre de doença invasiva (SLDi) de 5 anos de 90,2 vs. 87,7% (HR 0,73; p 0,008) no braço placebo. No entanto, esse benefício em SLDi foi limitado ao subgrupo de pacientes com doença RH positiva e à custa de um aumento da toxicidade gastrointestinal (principalmente diarreia). Além disso, não está claro se esse benefício persistirá em pacientes pré-tratadas com pertuzumabe e/ou pré-tratadas com T-DM1<sup>17</sup>.

Embora o uso de terapia direcionada anti-HER2 tenha mudado drasticamente os resultados para as pacientes com câncer de mama HER2+, nem todas derivam benefício na mesma medida dos atuais tratamentos anti-HER-2. Apesar da melhora significativa na sobrevida com a adição de terapias anti-HER-2 na doença em estágio inicial, aproximadamente 15% das pacientes podem evoluir com recaída, e o desenvolvimento de metástases em sistema nervoso central (SNC), portanto, otimização do tratamento inicial permanece como uma necessidade não atendida.

É importante observar que a medição de HER2 e principalmente a definição da positividade do HER2 também foram modificados e melhorados ao longo dos anos. A

positividade HER2 é definida como tumores que são 3+ por imunohistoquímica (IHQ) em mais de 10% das células tumorais ou hibridização in situ de DNA (ISH) positiva com base na média de sinais HER-2/célula tumoral e relação HER-2/CEP17. Até o momento, não existe nenhum biomarcador além do HER-2 para seleção de pacientes para terapia anti-HER-2. Além disso, dado o valor preditivo do status de RH no câncer de mama HER2+, a avaliação de estratégias de tratamento em doenças RH+ devem ser feitas separadamente. Carcinomas de mama HER2-low compreendem um espectro de tumores com diferentes expressões de HER2. Os ADCs HER2 mais recentes, como trastuzumabe-deruxtecan têm o potencial para superar a heterogeneidade da expressão de HER2 e parece ativo não apenas em pacientes com câncer de mama HER2+, mas também em pacientes com tumores de baixa expressão de HER2. No cenário da doença inicial, não existem dados de estudos robustos publicados neste cenário; entretanto, diversos estudos seguem em andamento para avaliar a atividade dessa molécula na (neo)adjuvância.

Várias características biológicas têm sido associadas com padrões de resposta à terapia anti-HER2, incluindo status de RH, subtipo intrínseco molecular, hiperativação da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) e via AKT, níveis de mRNA ou de proteína de HER2, hospedeiro e componentes do microambiente tumoral, como TILs estromais e heterogeneidade intratumoral, os quais desempenham um papel importante no prognóstico e/ou previsão de resposta a terapias anti-HER2. Juntamente com esses biomarcadores, características clínico-patológicas permanecem importantes no câncer de mama HER2+ e pode nos ajudar a estratificar pacientes com base em seu risco de recorrência e orientar recomendações de tratamento. Este fato é relevante para efetivamente identificar populações de pacientes e estratégias eficazes que se podem evitar tratamentos desnecessários e seus custos e toxicidades associados também tem sido um dos principais focos de pesquisa hoje. Os ensaios clínicos em câncer de mama HER2+ com estádios iniciais estão atualmente avaliando o descalonamento adicional da terapia em doença de baixo risco ou pacientes com resposta patológica completa, enquanto para pacientes com resposta patológica não completa, os estudos de escalonamento também estão em andamento. Medicamentos recém-aprovados para doença avançada, como tucatinibe ou trastuzumabe-deruxtecan ou mesmo combinações de imunoterapia estão sendo avaliados para melhorar a eficácia de T-DM1 sozinho no cenário de doença residual após neoadjuvância. O estudo ADAPT demonstrou a viabilidade de evitar o tratamento excessivo e individualizar a

terapia neoadjuvante sem comprometer o resultado. Outras tentativas de descalonamento (por exemplo, DECRESCENDO, COMPASS-HER2) estão atualmente em andamento.

Apesar de evidências científicas robustas provenientes dos estudos multicêntricos internacionais, pouco é conhecido sobre o desfecho clínico desse subtipo de câncer de mama em mulheres brasileiras. O presente estudo tem o objetivo de descrever as características das pacientes com tumores de mama com expressão aumentada de HER2, assim como avaliar fatores prognóstico adicionais, descontinuidade e os principais desfechos clínicos: taxa de resposta, sobrevida livre de doença, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o perfil clínico e epidemiológico de pacientes com neoplasia de mama com hiperexpressão de HER2 inicial admitidas numa instituição privada no período de janeiro/2008 a dezembro/2020.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar fatores prognósticos adicionais nas pacientes com neoplasia de mama com hiperexpressão de HER2;
- Avaliar a toxicidade e a taxa de descontinuidade associada à terapia anti-HER2;
- Estimar a taxa de resposta patológica completa em pacientes submetidas a quimioterapia neoadjuvante associada a duplo bloqueio.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1 DESENHO DE ESTUDO**

Estudo de série temporal de casos

#### **3.2 POPULAÇÃO**

A população do estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico de câncer de mama com hiperexpressão de HER2 admitidas na Clínica AMO (Assistência Multidisciplinar em Oncologia), Salvador/Bahia, no período de janeiro/2008 a dezembro/2020.

#### **3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes com diagnóstico de câncer de mama invasivo de tipo não especial com hiperexpressão de HER2 referido em prontuário médico e estabelecido por critérios anatomopatológicos e por imunohistoquímica; Estadiamento clínico I, II e III; Admitidas em clínica privada (Clínica AMO) no período de janeiro/2008 a dezembro/2020.

#### **3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes com estadiamento clínico IV e pacientes sem dados do seguimento clínico.

#### **3.5 MÉTODOS**

Os dados foram obtidos de prontuários eletrônicos de pacientes da Clínica AMO, por estudantes do curso de graduação em Medicina sob supervisão e treinamento prévio por parte dos pesquisadores e responsáveis pela pesquisa. A coleta de dados foi realizada através de ficha padrão, mediante busca por CID (C50), com as seguintes variáveis: convênio, idade ao diagnóstico, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), escolaridade, dados da anatomia patológica (tipo histológico, tamanho, grau final, acometimento linfonodal) e da

imunohistoquímica (expressão de HER2 avaliada antes e/ou após procedimento cirúrgico, expressão de receptores hormonais, Ki67), estadiamento, tratamento oncológico (cirurgia, radioterapia e quimioterapia), tempo transcorrido da terapia inicial e recidiva da doença (no caso das pacientes tratadas no contexto de adjuvância) e progressão de doença e morte (no caso das pacientes tratadas o contexto de doença avançada).

### 3.6 RISCOS

Os riscos identificados para este estudo foram a vinculação dos dados obtidos à identidade das participantes e o vazamento destes dados.

### 3.7 BENEFÍCIOS

Não haverá benefício imediato e direto aos sujeitos da pesquisa, considerando ser um estudo retrospectivo com dados colhidos de prontuários médicos. Contudo os resultados serão divulgados em eventos e periódicos científicos, e poderão assim, contribuir para o melhor entendimento sobre essa doença no nosso meio.

### 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Características demográficas serão reportadas de forma descritiva. O teste *t* de Student foi utilizado para avaliação das diferenças das variáveis contínuas, se houver distribuição normal. Para variáveis contínuas com distribuição não paramétricas, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparação de proporções, foi usado o teste Qui Quadrado. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. O *software* STATA versão 15.1 foi utilizado para banco de dados e análises.

### 3.9 NÚMERO DE PACIENTES ESTIMADOS

200 pacientes.

#### 4 ASPECTOS ÉTICOS

Trata-se de uma pesquisa com levantamento de dados de prontuários médico. O projeto foi encaminhado e aprovado (nº CAAE 11927319.4.0000.5027), do ponto de vista bioético, pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Bahiana de Cardiologia. Os pesquisadores estão cientes e declaram cumprir as diretrizes da Resolução 196/96 e suas complementares, enfatizando o sigilo em relação à identidade dos pacientes. Também declaram que os dados foram utilizados apenas para fins desta pesquisa, arquivados na Clínica AMO e divulgados em congressos e revistas científicas.

Devido à natureza retrospectiva da pesquisa, foi solicitado e aprovado pelo CEP supracitado a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

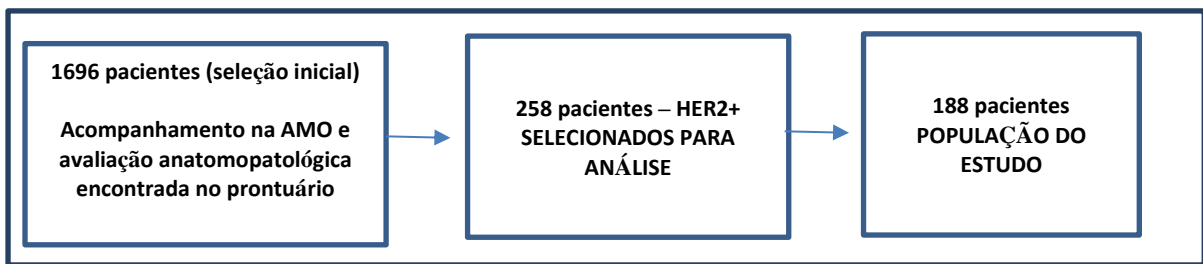
## **5 FACTIBILIDADE E RECURSOS / ORÇAMENTO**

O projeto não apresentou custo aos pesquisadores tendo em vista que para sua realização foi necessário apenas a utilização dos equipamentos eletrônicos (computadores) já instalados no local da coleta de dados (Clínica AMO).



## 6 RESULTADOS

Os dados coletados foram oriundos de 1696 pacientes admitidas, no período entre janeiro de 2004 e dezembro/2020, as quais foram em um serviço privado, referência em tratamento oncológico, com diagnóstico de neoplasia maligna da mama (CID C50). Foram excluídas 1438 pacientes por serem classificadas com outros subtipos moleculares (luminais, triplos negativos). As 258 pacientes restantes, incluindo as pacientes com doença avançada, tiveram a IHQ avaliada quanto a expressão de HER2. Destas, 79 foram excluídas devido ao estadiamento clínico IV e perda de seguimento, totalizando 179 participantes. Hiperexpressão de HER2 foi positiva e verificada por IHQ (60,8%) e por FISH (29%) nesta amostra.



**Figura 1** - Avaliação de prontuários de pacientes com neoplasias malignas da mama – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020

**Fonte:** Elaborado pela autora

As pacientes incluídas no estudo eram do sexo feminino, com idade mínima de 30 anos e máxima 97 anos. A média da idade de diagnóstico foi de 54,4 anos, com desvio padrão de 12,3. A maioria das pacientes se encontrava no período pós-menopáusico (60,3%), uma proporção significativa recebeu diagnóstico na pré-menopausa (38,8%). A média de idade ao diagnóstico foi de  $42,5 \pm 6,6$  anos, 13,3% das pacientes tiveram diagnóstico com idade menor ou igual a 40 anos.

Até o momento do final da coleta de dados (janeiro de 2023), 10% das pacientes haviam falecido, sendo que a maior parte destes óbitos foram relacionados ao câncer de mama (83,3%). A maioria das pacientes (98,8%) apresentava excelente performance status (ECOG 0-1) (tabela 1). A distribuição de seguradoras de saúde se encontra especificada na tabela 1. Paciente que possuíam sintomas antecedendo previamente o diagnóstico radiológico e patológico da doença corresponderam a maior parte da amostra, cerca de 55,3% dos casos. Em contrapartida, pacientes assintomáticas que receberam diagnóstico após exames de rastreamento

corresponderam a pouco mais de 41% (tabela 1).

**Tabela 1** – Características epidemiológicas e clínicas de 179 casos de câncer de mama, Salvador, 2004 a 2023

	N	%
<u>Idade</u>		
Média (D.P.)	54,4	
Mediana [25% - 75%]	55,00	[45 - 63]
<u>Faixa etária</u>		
30 a 39	24	13,4
40 a 49	39	21,7
50 a 59	54	30,16
60 a 69	39	21,7
70 ou mais	23	12,8
<u>Convênio</u>		
Planserv	46	25,7
Sulamerica	31	17,3
Bradesco	20	11,2
Cassi	17	9,5
Petrobras	15	8,3
Unimed	14	7,8
Amil	10	5,5
Assefaz	2	1,1
Casseb	1	0,5
Outros	23	13,8
<u>Menopausa</u>		
Pós-menopausa	108	60,3
Pré-menopausa	70	39,1
Não-informado	1	0,6
<u>Diagnóstico (rastreamento x sintoma)</u>		
Não informado	5	2,8
Rastreamento	74	41,3
Sintoma	100	55,9
<u>Escore ECOG</u>		
0	169	94,4
1	8	4,4
2	2	1,1
<u>Óbito</u>		
Não	159	88,8
Sim	18	10
Sem informação	2	1,1

**Fonte:** Elaborado pela autora

Quanto ao estadiamento da neoplasia das pacientes, 24 das 179 pacientes não possuíam informações de estadiamento, sendo possível coletar a informação do prontuário de 155 participantes. O estágio II foi o mais comum, representando 50,9% das pacientes. Os dados obtidos ratificam que pacientes com diagnóstico após exames de rastreamento apresentavam neoplasia em estadiamento mais precoce, maioria com estadiamento I, enquanto aquelas com diagnóstico após surgimento de sintomas, o estadiamento II foi o mais frequentemente observado (tabela 2). Essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 2** - Estadiamento do câncer de mama ao diagnóstico da população estudada (N=155) – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a janeiro de 2023

Estadio	N	%	Valor de p
I	2	1,3	
IA	42	7,1	
IB	3	1,9	
II	2	1,3	
IIA	56	36,1	
IIB	21	13,5	$p < 0,01$
III	1	0,6	
IIIA	13	8,4	
IIIB	6	3,9	
IIIC	5	3,2	
V	4	2,6	

**Fonte:** Elaborado pela autora

#### 6.1 DADOS HISTOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA TIPO *CORE*

A biópsia do tipo *core* foi utilizada para o diagnóstico de 127 pacientes (70,9%). O tipo histológico mais frequente nas neoplasias foi o carcinoma ductal (sem tipo especial), representando 64,2% das biópsias *core*. Tumores lobulares corresponderam a apenas 2,2%, enquanto os demais tipos somaram 7,8% (tabela 3). O grau histológico mais predominante nas biópsias foi o grau 3, correspondendo a 39,1% dos tumores, seguido do grau 2 (24%), enquanto o grau 1 ocorreu em apenas 3,3% das pacientes (tabela 3). A hiperexpressão de HER2 foi observada em 68,7% das biópsias do tipo *core*. A avaliação da expressão do HER2 não foi realizada ou teve resultado negativo em 22,3% das pacientes. Nestas 40 pacientes com avaliação de HER2 indefinida em biópsia *core*, HER2 positivo foi confirmado após estudo

anatomopatológico da peça (tabela 3). Positividade do receptor de estrógeno (RE) foi verificada em 43% das pacientes, enquanto o receptor de progesterona (RP) em 32,4% (tabela 3).

**Tabela 3** - Características anatomopatológicas de 179 casos de câncer de mama, Salvador, 2004 a 2020

	N	%
<u>Modalidade</u>		
Core	127	70,9
Cirurgia ou PAAF	33	18,4
Outros	13	7,3
Não informado	6	3,3
<u>Histologia</u>		
Sem tipo especial	115	64,2
Cirurgia ou PAAF	33	18,4
In situ	8	4,5
Lobular	4	2,2
Outros	13	7,3
Não informado	6	3,3
<u>Grau</u>		
1,0	6	3,3
2,0	43	24,0
3,0	70	39,1
5,0	18	10,0
6,0	38	21,2
Não informado	4	2,2
<u>HER2</u>		
2+CISH/FISH	17	9,5
3+	106	59,2
Não se pode determinar	38	21,2
Negativo	2	1,1
Não informado	14	7,8
<u>RE</u>		
Negativo	46	25,7
Positivo	77	43,0
Não se pode determinar	36	20,1
Não informado	18	10,0
<u>RP</u>		
Negativo	65	36,3
Positivo	58	32,4
Não se pode determinar	36	20,1
Não informado	18	10,0

HER2 após cirurgia (N=40)		
2+CISH/FISH	13	32,5
3+	26	65
Não informado	1	2,5

**Fonte:** Elaborado pela autora

## 6.2 MODALIDADE CIRÚRGICA

O tratamento cirúrgico foi realizado em 174 pacientes (97,2%), destas 101 (56,4%) foram submetidas a abordagem conservadora da mama, enquanto 73 (40,8%) realizaram cirurgias radicais (tabela 4). A avaliação de linfonodo sentinela foi a abordagem cirúrgica axilar mais realizada, correspondendo a 61,5% das cirurgias, enquanto o esvaziamento axilar foi realizado em 29,6% dos casos (tabela 4). Foi necessária nova abordagem cirúrgica em 15 (8,4%) pacientes (tabela 4).

**Tabela 4** - Abordagem cirúrgica da população estudada – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=174)

	N (%)
<b>Tipo de cirurgia</b>	
Radical	73 (40,8)
Conservadora	101 (56,4)
Não informado	5 (2,8)
<b>Abordagem da axila</b>	
Esvaziamento axilar	53 (29,6)
Linfonodo sentinela	110 (61,5)
Não realizada	11 (6,1)
Não informado	5 (2,7)
<b>Necessidade de nova abordagem</b>	
Sim	15 (8,3)
Não	158 (88,3)
Não informado	6 (3,4)

**Fonte:** Elaborado pela autora

## 6.3 DADOS HISTOPATOLÓGICOS APÓS CIRURGIA

Após avaliação do estudo anatomopatológico das peças cirúrgicas, observa-se que o

carcinoma ductal (sem tipo especial) segue como o tipo histológico mais frequente, acometendo 118 (67,8%) pacientes (tabela 5). Em 21,3% das peças cirúrgicas não havia neoplasia residual na mama (realização prévia de terapia neoadjuvante), e os outros tipos histológicos somaram 6,9% (tabela 5). O grau histológico mais frequente na população foi o grau 3, correspondendo a 38,5% dos estudos anatomopatológicos após a cirurgia, enquanto o grau 2 e o grau 1 representaram 29,3% e 5,2%, respectivamente (tabela 5)

Os receptores de estrógeno estiveram positivo em 42,5% dos tumores avaliados após a cirurgia, enquanto apenas 30,5% dos receptores de progesterona foram positivos (tabela 5). Quanto ao perfil hormonal da população avaliada após a cirurgia, 51 (29,3%) tumores apresentavam expressão de ambos os receptores (RE+/RP+), enquanto receptor de estrógeno positivo e receptor de progesterona negativo (RE+/RP-) foi verificado em 23 (13,2%) casos. Apenas 2 (1,1%) tumores apresentavam somente receptor de progesterona (RE-/RP+) e 38 (21,8%) não apresentavam expressão dos receptores hormonais. A avaliação imunohistoquímica pós cirúrgica revelou que o HER2 se apresentou hiperexpresso em 59,8% das peças cirúrgicas (tabela 5). Nas demais pacientes, a hiperexpressão do HER2 havia sido verificada através de biópsia prévia.

**Tabela 5** - Características do estudo anatomopatológico após cirurgia – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=174)

	N (%)	
<b>Tipo histológico</b>		
Sem tipo especial (ductal)	118 (67,8)	
Lobular	3 (1,7)	
In situ	1 (0,6)	
Outros	12 (6,9)	
Ausência de neoplasia residual	37 (21,3)	
Não informado	3 (1,7)	
<b>Grau histológico</b>		
1	9 (5,2)	
2	51 (29,3)	
3	67 (38,5)	
5	1 (0,6)	
Não informado	46 (26,4)	
<b>Perfil imunohistoquímico</b>		
Receptor de estrógeno		
Positivo	74 (42,5)	6.4
Negativo	40 (23,0)	
Não informado	60 (34,5)	
Receptor de progesterona		
Positivo	53 (30,5)	
Negativo	61 (35,0)	
Não informado	60 (34,5)	
<b>HER 2</b>		
3+	80 (46,0)	
2+/FISH	24 (13,8)	
Negativo (0+ ou 1+)	1 (0,6)	
Não informado	69 (39,7)	

**Fonte:** Elaborado pela autora

#### 6.4 TOXICIDADE ASSOCIADA AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO SISTÊMICO

Cento e cinquenta e uma (151) pacientes foram submetidas a tratamento adjuvante (84,3%), enquanto 79 (44,1%) pacientes realizaram quimioterapia neoadjuvante, as demais pacientes apresentavam-se metastáticas *de novo* ao diagnóstico e iniciaram quimioterapia com intuito paliativo. Cardiotoxicidade foi constatada em 7 (5,7%) das pacientes que foram submetidas a tratamentos com quimioterapia associada a bloqueio anti-HER2 (trastuzumabe isolado ou duplo bloqueio) no contexto adjuvante. Nenhuma paciente apresentou

cardiotoxicidade durante a neoadjuvância. Não houve significância estatística na comparação dos índices de cardiotoxicidade entre as pacientes que realizaram bloqueio HER2 isolado ou bloqueio duplo ( $p=0,34$ ) (tabela 6).

**Tabela 6** - Cardiotoxicidade associada ao bloqueio de HER2 no contexto adjuvante – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=151)

Tipo de tratamento anti-HER2	N	Cardiotoxicidade		Valor de p
		Sim	Não	
Bloqueio com Trastuzumabe isolado	<b>123</b>	6 (5,7%)	117 (95,1%)	<i>p=0,34</i>
Bloqueio duplo (Trastuzumabe + Pertuzumabe)	<b>15</b>	0	15 (100%)	

**Fonte:** Elaborado pela autora

No cenário neoadjuvante, foi realizado adiamento de ciclos quimioterápicos em 7 pacientes (8,9%) por efeitos adversos associadas a quimioterapia, este número foi equivalente para a descontinuidade do tratamento por toxicidade. O efeito adverso mais frequente foi a neutropenia, presente em 3 (3,8%) pacientes. Na neoadjuvância, todas toxicidades observadas foram associadas à quimioterapia citotóxica convencional, sem ocorrência de toxicidades associadas à terapia anti HER2.

Das pacientes que realizaram quimioterapia no contexto adjuvante, 13 (8,6%) precisaram suspender temporariamente o tratamento devido à toxicidade, o mesmo valor foi observado quanto a necessidade de descontinuar o tratamento. O tipo de toxicidade mais prevalente na adjuvância foi a cardiotoxicidade (5,7%), enquanto toxicidades hematológicas e neutropenia febril foram verificadas em 1,3% e 2,0% dos casos, respectivamente.

No contexto paliativo, toxicidade representou motivo para descontinuidade do tratamento em 3(15,0%) pacientes. Neste contexto terapêutico paliativo, as toxicidades observadas foram lesões cutâneas, neutropenia febril, toxicidade gastrointestinal, hematológica e alterações glicêmicas, todas com apenas 1 caso reportado.

## 6.5 RESPOSTA PATOLÓGICA

Dentre as pacientes que realizaram quimioterapia neoadjuvante (N=79), com ou sem bloqueio HER2, apenas 48 apresentavam dados sobre resposta patológica completa. Destas, 27



(56,25%) apresentaram resposta patológica completa (mama e axilas). O grupo de pacientes que fez uso do bloqueio duplo do HER2 (trastuzumabe + pertuzumabe) apresentou maior taxa de resposta patológica completa quando comparada ao bloqueio isolado com trastuzumabe (RR 1,85; IC 95% 1,08–3,16; NNT= 2,94; p=0,018) (tabela 7).

**Tabela 7 - Taxa de resposta patológica completa após bloqueio de HER2 neoadjuvante na população estudada – Clínica AMO, Salvador, BA – janeiro de 2004 a dezembro de 2020 (N=48)**

Tipo de tratamento anti-HER2 neoadjuvante	Resposta patológica completa ( <i>ypT0 ypN0</i> )		<i>p=0,018</i>
	Sim	Não	
Bloqueio com Trastuzumabe isolado (N=25)	10 (38,5%)	15 (57,7%)	
Bloqueio duplo (Trastuzumabe + Pertuzumabe) (N=23)	17 (35,41%)	6 (12,5%)	

**Fonte:** Elaborado pela autora

Na população estudada, 3 pacientes não tiveram acesso a tratamento com bloqueio de HER2 na neoadjuvância. Dessas 03, apenas 01 paciente (33,3%) apresentou resposta patológica completa. Entretanto, devido à limitação do número restrito da amostra, não houve significância estatística que apontasse diferença na avaliação de taxa de resposta patológica completa entre o grupo que fez qualquer bloqueio anti-HER2 versus o grupo que tratou com quimioterapia citotóxica convencional. Não havia informação sobre a resposta patológica de 1 paciente que realizou neoadjuvância com bloqueio do anti-HER2 com trastuzumabe isolado.

## 7 DISCUSSÃO

Sabe-se que a idade se configura como um dos fatores de risco mais importante relacionado ao câncer de mama e, que as maiores taxas de incidência específicas por idade são observadas em mulheres com idades avançadas<sup>18</sup>. Os dados analisados neste estudo demonstram que a faixa etária média da população estudada foi de 54 anos, com desvio padrão de 12,6 anos. De maneira semelhante, Omobiniet al.<sup>19</sup> estabeleceram a idade de 50 anos como o principal momento de manifestação do câncer de mama e ressaltaram ainda que, quanto maior a idade, maiores são as chances de encontrar um diagnóstico positivo para este tipo de neoplasia. Outra característica da amostra que é similar a outros estudos clínicos<sup>20</sup> é a maior parte das mulheres serem menopausadas (60,3%), o que se justifica pela faixa etária supracitada.

Atualmente, as ações para o monitoramento e controle do câncer de mama são realizadas com base em indicadores, tais como cobertura de rastreamento, taxas de reconvocação, resultados alterados de mamografia e biópsia, entre outros, os quais possibilitam acompanhar e avaliar o desempenho dos programas existentes<sup>21,22</sup>. No Brasil, o Ministério da Saúde tem como prioridade a detecção precoce do câncer de mama, entretanto, o rastreamento é oportunístico, ou seja, só é realizado quando mulheres buscam o serviço de saúde espontaneamente<sup>23</sup>. Os efeitos do rastreamento em redução na mortalidade da população por câncer de mama emergem muito gradualmente e espera-se que estes sejam consideravelmente menores do que os efeitos relatados em ensaios excluindo mulheres diagnosticadas antes da triagem. Nessa amostra, 55,9% dos casos foram diagnosticados segundo os sintomas, muito próximo a esse dado, 41,3% foram diagnosticadas em decorrência ao rastreamento. A análise destes dados não tem poder para afirmar se houve benefício em relação à sobrevida nas pacientes diagnosticadas por rastreamento, porém demonstra a importância de que cada vez mais sejam implementadas ações voltadas para a prevenção e rastreamento dessa patologia.

Ainda com relação ao momento do diagnóstico, a maioria das pacientes avaliadas apresentavam estágio II (50,9%). Esse dado pode ser associado, principalmente, ao fato da maior parte da população ter buscado o serviço de saúde e consequente diagnóstico após início dos sintomas. Tal distribuição foi bastante similar aos resultados do estudo AMAZONA, no qual os estágios I e II somaram 76,7% dos diagnósticos. Sabe-se que as classificações de estadiamento foram desenvolvidas para entender melhor o comportamento clínico de

malignidades específicas, determinar o prognóstico e permitir que os médicos comparem os resultados de grupos semelhantes de pacientes. Os sistemas de estadiamento dividem as coortes de pacientes em categorias prognósticas distintas e permitem uma comparação mais precisa, resultados de ensaios clínicos e desfechos terapêuticos.

Investigou-se ainda o perfil imuno histoquímico da população estudada tendo em vista que, apesar de o câncer de mama HER-2 positivo ter associação a uma doença mais grave e mais agressiva, seu tratamento pode ser facilitado e ter sucesso, quando realizado por meio das terapias alvo<sup>24</sup>. Os resultados encontrados nesta análise, no que tange a positividade de hiperexpressão de HER2, divergem dos dados comumente observados na literatura. Na amostra estudada, observou-se a positividade de HER2 em 68,7% das biópsias do tipo *core* e em 59,8% da avaliação imunohistoquímica das peças cirúrgicas. Em contrapartida, achados de estudos populacionais demonstram uma prevalência deste receptor entre 15% e 20% das pacientes com neoplasias malignas da mama<sup>4,3</sup>. Estes resultados sugerem que a população brasileira apresenta diferenças quanto à prevalência da hiperexpressão de HER2 nas neoplasias malignas da mama e o número amostral reduzido possivelmente influenciou nesse achado

O tipo histológico mais prevalente da amostra estudada foi o carcinoma ductal invasivo (sem tipo especial), com 64,2% dos casos. O carcinoma sem tipo especial também é o tipo histológico mais frequente quando avaliadas todas as neoplasias malignas da mama, independente do status do HER2. Quanto aos receptores hormonais de estrogênio e progesterona, alta porcentagem das participantes apresentavam receptores positivos, 43,0 e 32,4%, respectivamente. Segundo a American Cancer Society<sup>24</sup>, a expressão desses receptores contribui de forma eficaz para tratamentos, podendo ser utilizadas terapias hormonais que reduzem as taxas de estrogênio circulantes e/ou bloqueiam os receptores das células cancerígenas. No estudo publicado por Arias, a prevalência de positividade dos receptores hormonais foi significativamente maior (RE+ 77,4% e RP+ 67,8%). Contudo, tal estudo avaliou o perfil das pacientes com neoplasias malignas da mama, independente do status do HER2, enquanto o presente estudo avaliou exclusivamente pacientes com tumores HER2-positivo, inviabilizando a comparação neste cenário. O estudo HERA, realizado em uma população multicêntrica, avaliou o perfil hormonal de pacientes HER2-positivo, reportando que 29,1% das pacientes apresentavam perfil RE+/RP+ e 47,7% não apresentavam receptores hormonais (RE-/RP-). Já o estudo NEOSPHERE, também restrito a casos de pacientes com tumores de mama

HER2-positivo, descreve que mais da metade (52,5%) das pacientes não apresentavam receptores hormonais. No presente estudo, 75,4% das pacientes apresentavam expressão de ambos os receptores hormonais (RE+/RP+), enquanto em 62% os receptores eram negativos (RE-/RP-). Dessa forma, observa-se que o presente estudo demonstra dados se assemelham aos demais quanto ao perfil dos receptores hormonais

Para a tomada de decisão terapêutica é importante considerar os fatores prognósticos que são estabelecidos com base nas características biológicas do tumor (subtipos) e estadiamento da doença. Em relação as participantes deste estudo, 97,2% foram submetidas a algum tipo de cirurgia mamária, sendo as de abordagem conservadora as mais recorrentes (56,4%). Entre esses procedimentos cirúrgicos, 61,5% foram acompanhados de biópsia do linfonodo sentinela e 29,6% de esvaziamento axilar. O tratamento sistêmico consistiu em neoadjuvante (84,3%) e adjuvante (44,1%).

Dentre as pacientes que fizeram tratamento neoadjuvante, 8,9% precisaram adiar/descontinuar o tratamento devido a toxicidade. Esse número se aproxima ao encontrado no grupo que realizou tratamento adjuvante, neste caso, 8,6% das pacientes apresentaram suspensão/descontinuidade terapêutica. Em contrapartida, na literatura os dados se apresentam em porcentagens menores, como é o caso do estudo fase 2 NEOSPHERE, onde a descontinuidade por toxicidade foi de apenas 4,3%. Contudo, os esquemas de combinação de quimioterapias citotóxicas convencionais foram distintos entre os estudos, e algumas das toxicidades observadas neste presente estudo podem estar mais associadas à quimioterapia, e menos relacionadas ao bloqueio anti-HER2. De qualquer forma, a elevada taxa de descontinuidade por toxicidade é um alerta para os possíveis danos que podem surgir do próprio tratamento, reforçando a necessidade da reavaliação contínua do paciente e diálogo no processo de decisão terapêutica.

Para as terapias específicas anti-HER2, o efeito adverso mais pontuado foi a cardiotoxicidade (5,7%) e a adição do pertuzumabe não promoveu incremento nesse evento, assim como demonstrado na literatura. Este dado pode ser observado também no estudo de segurança HERA, o qual apontou que 7,08% das pacientes que receberam trastuzumabe por 01 ano apresentaram redução da fração de ejeção abaixo de 50% ou redução maior que 10% do status basal.

Neste estudo, a resposta patológica completa foi considerada como ausência de

neoplasia residual na peça cirúrgica da mama e axila, após uso de terapia neoadjuvante (ypT0 ypN0). Os dados demonstraram que, das 48 pacientes que apresentavam dados dessa variável no prontuário, 27 (56,25%) tiveram resposta completa (mama e axilas), sendo que o grupo de pacientes que fez uso do bloqueio duplo do HER2 apresentou uma taxa maior. Este dado corrobora com os dados presentes no estudo NEOSPHERE, o qual demonstrou que o uso do bloqueio duplo associado a quimioterapia (docetaxel) promoveu aumento da taxa de resposta patológica completa (45,8%) quando comparada a regimes com uso isolado da terapia anti-HER2 (16,8%) ou do uso de quimioterapia associada a bloqueio anti-HER2, pertuzumabe ou trastuzumabe isolados (24% ou 29%, respectivamente). É importante observar que nesse estudo a definição de resposta patológica completa estava restrita àquela restrita a mamas e que os pacientes eram submetidos a quimioterapia com antraciclina após o tratamento cirúrgico. O estudo TRAIN-2 também demonstrou elevada taxa de resposta patológica completa associada ao uso de bloqueio duplo combinado a quimioterapia e que não houve diferença em resposta patológica completa com adição de antraciclina (FEC-TCHP 68% versus TCHP 67%). A importância de avaliar essa variável fica evidente em uma revisão sistemática com metanálise de 12 estudos clínicos, que envolveu cerca de 11 mil pacientes, que demonstrou que a resposta patológica completa apresenta-se como um fator associado ao prognóstico em pacientes com câncer de mama que receberam terapia neoadjuvante sistêmica<sup>25</sup>.

## 8 CONCLUSÕES

Os dados aqui apresentados demonstram a necessidade de investimentos na prevenção primária do câncer de mama, com a implementação de ações que busquem minimizar os fatores de risco modificáveis conhecidos, assim como propiciar maior suspeição clínica.

Acreditamos que os dados apresentados podem vir a ser úteis na tomada de decisão sobre a terapêutica empregada nos casos de mama HER2 positivo, tendo em vista que é possível reconhecer que pacientes que atingem resposta patológica completa após tratamento neoadjuvante apresentam desfechos melhores. Observa-se ainda a necessidade de tratar de forma mais efetiva as pacientes que não atingem resposta patológica completa, pois estas apresentam uma chance maior de recorrência e menor sobrevida.

Reconhecemos que a análise deste estudo possui limitações, entre elas destacamos o caráter descritivo com os resultados meramente descritivos e comparativos, número restrito de pacientes, o que impossibilita a realização de algumas estatísticas importantes e vieses significativos que podem afetar a seleção de controles, o corte temporal de 10 anos o que permite um maior número de esquemas quimioterápicos e conseqüentemente inviabiliza a comparação detalhada entre eles. Além disso, não se pode ter controle entre a exposição e a avaliação dos resultados e a perda de dados em prontuários. Ratifica-se que por se tratar de uma descrição do perfil clínico-epidemiológico, não é possível estabelecer relação de causalidade entre os dados analisados.

## REFERÊNCIAS

1. SCHNEIDER, I. J. C, D'ORSI E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cad. Saúde Pública**. 25 (6): 1285-1296, 2009.
2. SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER). **Estimated new cancer cases and deaths for 2017 all races, by sex**. Disponível em: [www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov). Acesso em: 10 de janeiro de 2019.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Globocan. International Agency for Research on Cancer (IARC)**. Lyon: IARC. Disponível em <<https://gco.iarc.fr/>>. Acesso em: 10 de janeiro de 2019.
4. PICCART-GEBHART, M. J. et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**. 353 (16), 2005.
5. PEREZ, E. A. 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. **Journal of Clinical Oncology**. 32, 2014.
6. SLAMON, D. J. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. **New England Journal of Medicine**. 365 (14), 2011.
7. PIVOT, X. et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. **Lancet Oncol**. 14 (8):741-8, 2013.
8. BASELGA, J. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**. 366:109-119, 2012.
9. VON MINCKWITZ G. et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**. 377:122-131, 2017.
10. GIANNI, L. et al. Starosławska E 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(6):791-800, 2016.
11. SCHNEEWEISS, A. 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). **Annals of Oncology**. 24:2278–2284, 2013.
12. VON MINCKWITZ, G. et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**. 2018.

13. PEREZ, E. A. et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. **Journal Clinical of oncology**, 35 (2), 2017.
14. VERMA, S. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**. 367:19, 2012.
15. KROP, I. E. et al. Wildiers H: Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. **Lancet Oncol**. 15 (7):689-99, 2014.
16. GEYER, C. E. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**. 355:2733-43, 2006.
17. PERNAS, S.; TOLANEY S. M. Targeting HER2 heterogeneity in early-stage breast cancer. **Curr Opin Oncol**. 32 (6):545-554, 2020.
18. JEMAL, A. et al. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin**. 61(2):69, 2011.
19. OMOBINI, N. A. et al. Estudo com familiares de pacientes com câncer de mama: abordando conhecimento sobre fatores de risco. **Cienc Cuid Saude**. 10 (1): 013-8, 2011.
20. BATISTA, J. d'Arc L. et al. Efetividade do Trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama HER-2+ no SUS. **Ciênc saúde coletiva** [Internet]. 28 (6):1819–30, 2023. doi: 10.1590/1413-81232023286.15092022
21. CANADIAN PARTNERSHIP AGAINST CANCER. Organized Breast Cancer Screening Programs in Canada: Report on Program Performance in 2007 and 2008. Toronto: **Canadian Partnership Against Cancer**, 68 p., 2013.
22. PERRY, N. et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed-summary document. **Annals of Oncology**. 19 (4):614-22, 2008. doi: 10.1093/annonc/mdm481
23. CORREA, C.S.L et al. Rastreamento do câncer de mama em Minas Gerais: avaliação a partir de dados dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde. **Epidemiol Serv Saude**. 26 (3):481-92, 2017. doi:10.5123/S1679- 49742017000300006
24. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast cancer HER2 status**. 2021. <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breastcancer-her2-status.html>>
25. CORTAZAR P. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **Lancet**. 384 (9938):164-72, 2014.



## Apêndice A - Ficha de protocolo

**Paciente (iniciais):**

**Idade ao diagnóstico:**

**Escolaridade:**

**Convênio:**

**Etnia:**

**Diagnóstico:**  Rastreamento  Sintomas

**Menopausa:**  Sim  Não

**Estadiamento:**  Localizada  Avançada

**T:** \_\_\_\_\_

**N:** \_\_\_\_\_

**M:** \_\_\_\_\_

**AJCC:** \_\_\_\_\_

**Sítio de metástase:** \_\_\_\_\_.

### Dados da anatomia patológica:

- Tipo histológico:  ductal  lobular  Outros

- Tamanho (cm):

- Grau histológico:

- Margens:  livres  comprometidas  não avaliado

- Linfonodos:  Não  Sim. Número:  não avaliado

### Dados da imuno-histoquímica:

- HER 2:  2+/FISH ou CISH+  3+

- Receptor de estrogênio:  Positivo. \_\_\_\_\_%  Negativo

Não avaliado

- Receptor de progesterona:  Positivo. \_\_\_\_\_%  Negativo

Não avaliado

- Ki67:

### Tratamento cirúrgico:

- Tratamento local:  Quadrantectomia  Mastectomia

- Manejo de axila:  Esvaziamento axilar  Linfonodo sentinela

**Participação em estudo clínico:**  Sim  Não

- Qual estudo: \_\_\_\_\_

**Radioterapia adjuvante:**  Sim  Não

**Quimioterapia adjuvante:**  Sim. Esquema:  Não

- Data do início:

- Uso do Trastuzumabe:  Sim.  Não

- Tempo de uso do Trastuzumabe:

- Uso do Pertuzumabe:  Sim.  Não

- Tempo de uso do Pertuzumabe:

- Descontinuidade:

Progressão \_\_\_\_\_. Data da progressão: \_\_\_\_\_.

Tempo para progressão:

Toxicidade. \_\_\_\_\_.

Reversível:  Sim  Não

Associada:  Quimioterapia  Terapia anti-HER2

**Quimioterapia neoadjuvante:**  Sim. Esquema:  Não

- Data do início:

- Uso Trastuzumabe:  Sim.  Não

- Uso do Pertuzumabe:  Sim.  Não

- Resposta patológica completa (mamas e axilas):  Sim.  Não

- Resposta patológica completa (mamas):  h.  Não

- Resposta patológica completa (axilas):  Sim.  Não

- Descontinuidade:

Progressão \_\_\_\_\_. Data da progressão: \_\_\_\_\_.

Tempo para progressão após início do tratamento: \_\_\_\_\_.

Toxicidade. \_\_\_\_\_.

Reversível:  Sim  Não

Associada:  Quimioterapia  Terapia anti-HER2

**Quimioterapia paliativa (1º linha)**  Sim. Esquema:  Não

- Data do início:

- Uso Trastuzumabe:  Sim.  Não

- Uso do Pertuzumabe:  Sim.  Não

- Uso do TDM1:  Sim.  Não

- Uso do lapatinibe:  Sim.  Não

- Descontinuidade:

Progressão \_\_\_\_\_. Data da progressão: \_\_\_\_\_. Tempo: \_\_\_\_\_.

Toxicidade: \_\_\_\_\_.

Reversível:  Sim  Não

Associada:  Quimioterapia  Terapia anti-HER2

- Quimioterapia paliativa:

De NOVO

Pós adjuvância ( $\geq 6$  meses)

Pós adjuvância ( $< 6$  meses)

Durante adjuvância

Durante neoadjuvância

- Data do início:

- Data após progressão:

- Tempo para progressão após início da 1ª linha:

**Quimioterapia - 2ª linha:** Data do início: \_\_\_\_\_.

- Tempo para progressão após início da 2ª linha:

- Data da progressão:

**Tratamentos subsequentes - paliativo:**

- Número de linhas (total incluindo a 1ª linha):

- Linhas de tratamento:

- Óbito: Sim.  Não.

Se sim, data do óbito: \_\_\_\_\_.

**Monitorização com ECO TT:**

- Adjuvância/Neoadjuvância:  Sim.  Não  N/I

- Metastático:  Sim.  Não  N/I