

Quimioterapia primária com duplo bloqueio nos tumores HER2 positivos e recetores hormonais negativos

Francisca Marinho Pinto

M

2023



Quimioterapia primária com duplo bloqueio nos tumores HER2 positivos e recetores hormonais negativos

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Francisca Marinho Pinto

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico: up201604368@up.pt

Orientador: Professora Doutora Cláudia Margarida Pereira Vieira

Grau académico: Doutoramento em Medicina e Oncologia Molecular pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

Assistente Hospitalar Graduada de Oncologia Médica e Adjunta da Direção Clínica, no Instituto Português de Oncologia;

Membro da Sociedade Portuguesa de Oncologia, Vogal (Norte) da Assembleia Geral (no mandato de 2020-2022), atualmente Membro do Grupo de Trabalho Sobreviventes da mesma entidade;

Regente/coordenadora da unidade curricular ‘Oncologia Clínica’ do Mestrado em Oncologia do ICBAS e formadora na Escola Portuguesa de Oncologia do Porto (EPOP);

Responsável pelo Grupo de Oncologia Clínica;

Investigadora do Centro de Investigação do IPO do Porto (CI-IPOP).

Endereço eletrónico: cmvieira@icbas.up.pt

Junho de 2023

Porto, Junho de 2023

Francisca Marinho Pinto

(Estudante, Francisca Marinho Pinto)

Cláudia

(Orientadora, Professora Doutora Cláudia Vieira)

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, à Professora Doutora Cláudia Vieira por ter aceite, pela segunda vez, orientar-me nesta dissertação, pela prontidão em esclarecer sempre as minhas dúvidas, das mais banais às mais complexas, e pela confiança.

Não posso, também, deixar de agradecer à Dra. Ana Raquel Teixeira (interna de oncologia clínica) e à Dra. Patrícia Redondo e Dra. Ana Silva (do Serviço Outcomes Research Lab), pelo auxílio na recolha de dados e análise estatística, respetivamente, e pela disponibilidade que sempre demonstraram.

Por último, mas não menos importante, agradeço à minha família pelo apoio incondicional, por me motivarem a fazer sempre o meu melhor e por tornarem tudo um pouco mais fácil. Em particular à minha mãe por ouvir todos os desabafos e preocupações, e acalmar todo o choro e ansiedade. Incansáveis!

*“O médico que só sabe de medicina
nem da medicina sabe”*

Abel Salazar

Resumo

Introdução: O cancro da mama HER2 positivo representa cerca de 20% dos cancros da mama (neoplasia mais prevalente na mulher). Este subtipo é considerado mais agressivo, estando associado a um pior prognóstico. A descoberta de agentes anti-HER2 foi fundamental para alterar a história natural da doença, entre os quais o pertuzumab. A eficácia e segurança deste anticorpo monoclonal foi evidenciada em diversos estudos (NeoSphere, Tryphaena, Aphinity, Cleopatra), que serviram de base a sua aprovação por parte da FDA e da EMA, em combinação com o trastuzumab (duplo bloqueio do recetor HER2).

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança do pertuzumab como parte integrante do tratamento neoadjuvante em doentes com Cancro da Mama HER2 positivo e recetores hormonais negativos.

Metodologia: Avaliação retrospectiva unicêntrica de 81 mulheres adultas com cancro da mama HER2 positivo e recetores hormonais negativos, que receberam terapia neoadjuvante seguida de cirurgia no IPO-Porto. 21 destas doentes foram submetidas, entre 2012 e 2015, a um protocolo de tratamento com doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel e trastuzumab, enquanto as restantes 60 doentes, entre outubro de 2015 e novembro de 2020, foram adicionalmente submetidas a 4 ciclos de duplo bloqueio com pertuzumab e trastuzumab.

Resultados: Ambas as coortes apresentaram idade e IMC semelhantes. A coorte de 2012-2015 apresentou-se maioritariamente com doença localmente avançada (52,4%) e 85% em estadio III. Na coorte de 2015-2020, a maior parte das doentes apresentou doença operável (61,7%) e 57% em estadio III. Uma maior proporção de doentes do grupo submetido a pertuzumab obteve resposta patológica completa (pCR) (68% vs 52%), no entanto, o regime de tratamento não foi preditivo de pCR (valor $p=0,509$). A segurança cardíaca foi mantida, enquanto eventos adversos de outra natureza, principalmente hematológicos, foram mais frequentes nessa coorte, ainda que a maioria tenha sido de graus 1 e 2.

Conclusão: Este estudo reforçou que o duplo bloqueio com pertuzumab continua a ser um tratamento eficaz nestes casos, apesar da sua utilização não ter sido preditiva de pCR. A segurança cardíaca foi mantida e, portanto, consistente com o descrito na literatura. A maior toxicidade associada ao duplo bloqueio desperta interesse para regimes de descalonamento e para uma personalização do tratamento, baseada numa avaliação individualizada e rigorosa do perfil tumoral e de cada doente. Contudo, para melhor entender as diferenças clínicas entre os dois tratamentos, são necessários estudos adicionais com amostras maiores e períodos de seguimento mais longos.

Palavras Chave

‘Cancro da Mama HER2 positivo’; ‘Recetores Hormonais Negativos’; ‘Quimioterapia Neoadjuvante’; ‘Pertuzumab’; ‘Trastuzumab’; ‘Resposta Patológica Completa’; ‘Segurança Cardíaca’; ‘Duplo Bloqueio’

Abstract

Introduction: HER2 positive breast cancer accounts for about 20% of breast cancers (the most prevalent tumour in women). This subtype is considered more aggressive and is associated with a worse prognosis. The discovery of anti-HER2 agents was essential to change the natural history of the disease, including pertuzumab. The efficacy and safety of this monoclonal antibody was demonstrated in several studies (NeoSphere, Tryphaena, Aphinity, Cleopatra), which served as support for its approval by the FDA and the EMA, in combination with trastuzumab (double blockade of the HER2 receptor).

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of pertuzumab as an integral part of neoadjuvant treatment in patients with HER2 positive and negative hormone receptors Breast Cancer.

Methodology: Single-center retrospective evaluation of 81 adult women with HER2 positive and negative hormone receptor breast cancer, who received neoadjuvant therapy followed by surgery at IPO-Porto. 21 of these patients underwent, between 2012 and 2015, a treatment protocol with doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel and trastuzumab, while the remaining 60 patients, between October 2015 and November 2020, additionally underwent 4 cycles of double blockade with pertuzumab and trastuzumab.

Results: Both cohorts were similar in age and BMI. The 2012-2015 cohort presented mostly with locally advanced disease (52.4%) and 85% in stage III. In the 2015-2020 cohort, most patients had operable disease (61.7%) and 57% stage III. A greater proportion of patients in the pertuzumab group achieved pathological complete response (pCR) (68% vs 52%), however, the treatment regimen was not predictive of pCR ($p=0,509$). Cardiac safety was maintained, while adverse events of another nature, mainly hematological, were more frequent in this cohort, although most were grades 1 and 2.

Conclusion: This study reinforced that double blockade with trastuzumab and pertuzumab remains an effective treatment in these cases, although its use was not predictive of pCR. Cardiac safety was maintained and, therefore, consistent with what is described in the literature. The greater toxicity associated with the double blockade raises interest for de-escalation regimens and for a personalized treatment, based on an individualized and rigorous evaluation of the tumor profile and of each patient. However, to better understand the clinical differences between the two treatments, additional studies with larger samples and longer follow-up periods are necessary.

Key words

‘HER2 positive Breast Cancer’; ‘Negative Hormone Receptors’; ‘Neoadjuvant Chemotherapy’; ‘Pertuzumab’; ‘Trastuzumab’; ‘Pathologic Complete Response’; ‘Cardiac Safety’; ‘Double Blockade’

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AC-DH – adriamicina (doxorubicina), ciclofosfamida, docetaxel, herceptin® (trastuzumab)
AC-DHP – adriamicina (doxorubicina), ciclofosfamida, docetaxel, herceptin® (trastuzumab), pertuzumab
BGS – Biópsia do Gânglio Sentinela
DMR – Dados do Mundo Real
EA – Evento Adverso
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
ECR – Ensaios clínicos randomizados
EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor*
EMA – *European Medicines Agency*
FDA – *Food and Drug Administration*
FEVE – Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
FISH – Hibridização in situ fluorescente
IDH – Índice de Desenvolvimento Humano
HER2 – Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano ou *human epidermal growth factor receptor 2*
HER2+ – HER2 positivo
IHC – Imunohistoquímica
IMC – Índice de Massa Corporal
IPO-P – Instituto Português de Oncologia do Porto
ISH – Hibridização *in situ*
MP – Mastectomia Parcial
MRM – Mastectomia Radical Modificada
MT – Mastectomia Total
NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
OR – *Odds ratio*
pCR – Resposta Patológica completa ou *pathologic complete response*
QT – Quimioterapia
RE – Recetor de Estrogénio
RH – Recetores Hormonais
RH- – Recetores Hormonais negativos/ausência de expressão de Recetores Hormonais
RP – Recetor de Progesterona
SG – Sobrevida global
SLD – Sobrevida livre de doença
TAD – Dissecção axilar direcionada ou *Targeted Axillary Dissection*
TDM-1 – Trastuzumab - Emtansine
TNA – Terapêutica Neoadjuvante ou Tratamento Neoadjuvante
TNM – T (tamanho do tumor), N (disseminação para gânglios linfáticos próximos), M (metastização em localizações distantes do local de origem do tumor)

Índice

Resumo	ii
Lista de Abreviaturas e Símbolos	iv
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Figuras e Gráficos	vii
Introdução	1
Cancro da Mama HER2 Positivo	2
Objetivos	7
Metodologia	9
População	9
Dados.....	9
Protocolo	10
Análise Estatística	11
Resultados	12
Caracterização basal da população	12
Eficácia Clínica	12
Avaliação da FEVE e outros Eventos Adversos	13
Relação das variáveis basais com pCR.....	13
Discussão	15
Conclusão.....	23
Anexos I – Tabelas	24
Anexos II – Gráficos e Figuras	30
Bibliografia	40

Lista de Tabelas

Tabela I – Características demográficas e características clínicas basais das doentes em estudo, segundo o regime de tratamento.

Tabela II – Resultados clínicos e intervenções cirúrgicas segundo o regime de tratamento, nas doentes em estudo.

Tabela III – Eventos adversos/dados de segurança segundo o protocolo de tratamento. Evolução da FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda), reações de hipersensibilidade à perfusão e outros eventos adversos, nas doentes em estudo.

Tabela IV – Doentes com eventos cardíacos associados ao tratamento, em diferentes fases do mesmo.

Tabela V – Análise univariável – relação das variáveis basais com pCR (resposta patológica completa) como variável dependente.

Tabela VI – Análise Multivariada – Fatores preditores de pCR (resposta patológica completa).

Lista de Figuras e Gráficos

Figura 1 – Número estimado de novos casos (incidência) de diferentes câncros, em 2020, em ambos os sexos e em todas as idades, no mundo (GLOBOCAN 2020).

Figura 2 – Número estimado de novos casos (incidência) de cancro, em 2020, no sexo feminino, em todas as idades, no mundo (GLOBOCAN 2020).

Figura 3 – Número estimado de casos prevalentes (5 anos), em 2020, no sexo feminino, em todas as idades, no mundo (GLOBOCAN 2020).

Figura 4 – Incidência de casos de cancro da mama no sexo feminino, em 2020, por regiões e no mundo (GLOBOCAN 2020).

Figura 5 – Número estimado de casos de cancro da mama em 2020 em mulheres, em todas as idades, segundo o índice de Desenvolvimento Humano (GLOBOCAN 2020).

Figura 6 – Incidência e Mortalidade de cancro da mama, em 2020, em diferentes regiões e no mundo (GLOBOCAN 2020).

Figura 7 - Prevalência estimada (5 anos) em 2020 de diferentes câncros, em Portugal, em ambos os sexos, em todas as idades (GLOBOCAN 2020).

Figura 8 - Esquema do fluxograma do diagnóstico e tratamento do cancro da mama HER2 positivo, incluindo o protocolo de tratamento a que cada grupo foi submetido.

Figura 9 – Eventos adversos que foram relatados durante o tratamento neoadjuvante (todos os graus e frequência daqueles de grau igual ou superior a 3).

Figura 10 – Probabilidade de atingir pCR em função do tempo (Hazard Ratio).

Introdução

O cancro da mama é, ainda hoje, o cancro mais frequente em mulheres adultas e uma das principais causas de morte no sexo feminino (responsável por 15,5% das mortes relacionadas com cancro). É o tumor maligno mais incidente na população em geral no mundo, segundo dados de 2020 do GLOBOCAN.^{1,2}

A prevalência e incidência do cancro da mama tem vindo, paulatinamente, a aumentar no mundo. A incidência na população em geral, em todas as idades, foi de 11,7% em 2020 (figura 1) e nas mulheres de 24,5%, com 2.2 milhões de novos casos (figura 2). Em 2012 foram 1.7 milhões, os novos casos detetados, e em 2018 cerca de 2 milhões.²⁻⁴ Por sua vez, a prevalência, no sexo feminino, em todas as idades, é de 30,3%, o que corresponde a 7.79 milhões de mulheres vivas em 2020, com diagnóstico de cancro da mama nos cinco anos anteriores no mundo (figura 3), em comparação com os 6.3 milhões de 2012.^{2,4}

Por um lado, a melhoria dos métodos de diagnóstico permite uma deteção mais precoce da doença, constatando-se uma maior incidência de casos em continentes com um maior nível de desenvolvimento humano (figura 4 e Figura 5), como se verifica na América do Norte, Europa Ocidental, Norte e Sul da Europa, assim como na Austrália e Nova Zelândia.^{1,2,5} Por outro lado, a constante evolução dos tratamentos permite sobrevivências mais longas.^{6,7} Uma maior mortalidade foi registada em regiões como a Melanésia, a Polinésia, Caraíbas e África no geral, com maior destaque para a África ocidental (figura 6), onde se localizam países com um menor índice de desenvolvimento humano.^{8,9}

Em termos de incidência, Portugal não é exceção aos números anteriormente apresentados, tendo o cancro da mama uma incidência de 26,4% no sexo feminino com 1864 mortes em 2020. É o segundo cancro mais prevalente no país com mais de 27000 doentes com doença ativa (figura 7).¹

Esta maior incidência em países desenvolvidos parece estar relacionada com a maior exposição a fatores de risco para cancro da mama.⁵ O excesso de peso, a nuliparidade ou primeiro filho em idade tardia, assim como o amplo uso de contraceptivos orais e o sedentarismo são fatores que podem contribuir para a maior incidência de casos, para além dos rastreios à população feminina que estão largamente implementados nos países desenvolvidos.^{5,10}

O programa de rastreio de cancro da mama em Portugal consiste na realização gratuita de mamografia, que permite detetar cancros em fase precoce e aumentar as possibilidades de cura, a cada 2 anos em mulheres assintomáticas na faixa etária compreendida entre os 50 e os 69 anos (o intervalo etário irá aumentar dos 45 aos 74 anos). Este exame é analisado por dois profissionais e, caso se justifique, será prosseguida a investigação diagnóstica.^{11,12} O autoexame da mama pode ser

usado como um complemento para a detecção precoce, sendo o meio mais acessível a todas as mulheres, mas não deve ser a única forma de monitorização. Este deve ser realizado mensalmente por todas as mulheres, após a menstruação nas mulheres em idade fértil, e consiste na observação e palpação da mama e axila, com as pontas dos dedos em movimentos circulares. Sinais de alerta devem motivar procura de cuidados médicos, nomeadamente, assimetrias ou alterações da consistência, cor, temperatura ou forma *de novo*, secreção mamilar com sangue, tumefação, retração cutânea ou feridas sem outra causa que o justifique, inversão mamilar recente ou nódulos duros.¹³

O cancro da mama pode categorizar-se em diferentes subtipos moleculares, conforme a presença ou ausência de recetores hormonais de estrogénio (RE) e progesterona (RP), o índice de proliferação celular (Ki-67) e/ou amplificação do gene do recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano ou *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), classificando-se como¹⁴:

- Luminal A (RE positivo e/ou RP positivo, HER2 negativo e expressão baixa do antigénio ki-67);
- Luminal B like HER2 negativo (RE positivo e HER2 negativo, RP negativo ou expressão elevada de ki-67);
- Luminal B like HER2 positivo (RE positivo e HER2 positivo);
- Triplo Negativo (RE e RP negativos, HER2 negativo);
- HER2 positivo não luminal ou HER2-enriquecido (RE e RP negativos, HER2 positivo).^{15–}

17

Cancro da Mama HER2 Positivo

O HER2 (ErbB2) pertence à família ErbB¹⁸ (família de recetores do fator de crescimento epidérmico humano) das tirosinas quinases do tipo recetor (RTKs), constituída por outros três elementos, HER1 (ErbB1 ou EGFR), HER3 (ErbB3) e HER4 (ErbB4). Estes recetores estão diretamente envolvidos na proliferação, diferenciação e sobrevivência das células.^{19,20}

O cancro da mama HER2 positivo é caracterizado pela sobre-expressão do recetor HER2/ErbB2, responsável pelo crescimento e divisão das células, representando cerca de 20% do total de casos.^{14,21}

Cerca de metade destes corresponde ao subtipo HER2 enriquecido/HER2 não luminal, que representa cerca de 10-15% do total de cancros da mama.¹⁷ A sobre-expressão deste oncogene, particularmente no subtipo não luminal, associa-se a um crescimento e propagação mais rápidos, e a uma maior taxa de recorrência.^{16,22} Por outro lado, o facto de não expressar RE, nem RP, limita as possibilidades de tratamento, nomeadamente excluindo os fármacos de hormonoterapia.²³

Deste modo, este tipo de cancro da mama é considerado mais agressivo, estando associado a um pior prognóstico, e apresenta um grande potencial metastático, especialmente, para o sistema nervoso central (SNC), com um maior número de casos descritos quando comparado com outros subtipos de cancro da mama.²⁴⁻²⁶

Atualmente, é incontornável a pesquisa do HER2 em cancros da mama invasivos dado o seu valor prognóstico e o seu valor como alvo terapêutico, preditivo para escolha do tratamento adequado.^{27,28} Estão descritas mutações e alterações na estrutura do HER2, pelo que apesar de pouco frequentes, a biologia do cancro e a resposta à terapia anti-HER2 poderá ser distinta na sua presença.²⁹

Um dos testes utilizados para estudar o HER2 é a avaliação da quantidade de HER2 presente à superfície da célula, através de um teste de imunohistoquímica (IHC), em que são atribuídas pontuações (*scores*).²⁷ Atribui-se IHC 3+ quando ocorre coloração total da membrana de pelo menos 10% das células tumorais e estes tumores são considerados HER2 positivos, enquanto IHC 1+ e 0 são considerados negativos.^{15,27} Perante um resultado IHC 2+ , este é classificado como equívoco, sendo necessário recorrer a uma técnica de amplificação do gene HER2 por hibridização in situ (ISH), como é o caso do FISH (hibridização in situ fluorescente).^{15,27} Esta técnica identifica o número de cópias do gene codificador de HER2 no cromossoma 17, tendo em consideração a razão entre a amplificação do gene e a amplificação da região centromérica do cromossoma 17 (*centromere enumeration probe for chromosome*) (HER2/CEP17).^{30,31} ISH será positivo se HER2/CEP17 for superior ou igual a 2,0 e o número de cópias do gene for superior ou igual a 4 sinais por célula.^{27,32}

No caso da pesquisa HER2 ser negativa, e com base em alguns critérios (nomeadamente tumor de grau 3), as guidelines da ASCO/CAP (*American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*) sugerem a repetição do teste²⁷. A atualização destas guidelines de 2018 também abrange a investigação recomendada em casos pouco comuns (~5%; descritos como ISH grupos 2, 3 e 4) observados em ensaios ISH de dupla sonda, como por exemplo, HER2/CEP17 < 2,0 e o número de cópias ≥ 6 sinais por célula e incluiu critérios mais rigorosos de interpretação e revisão concomitante de IHC e ISH, nestas situações.³³

Contudo, cerca de 60% dos tumores classificados como HER2 negativos têm, na verdade, uma expressão mínima de HER2.³⁴ Estes tumores designam-se por HER2-low e incluem cancro da mama com IHC 1+ (em que a coloração da membrana é ténue e não ocorre na totalidade em > 10% das células tumorais) ou IHC2+ com ISH negativo.^{35,36} Estudos recentes têm mostrado resultados promissores, nos casos de HER2-low, com a administração de agentes anti-HER2 conjugados (p. ex. trastuzumab deruxtecan), ao contrário dos anticorpos monoclonais.^{34,35}

Esta descoberta trouxe, portanto, uma visão mais complexa da expressão variável de HER2 mas, de igual modo, promissora e revolucionária.³⁵

Um estudo refere a possibilidade da existência do fenótipo HER2-ultra-low, representado pela percentagem de câncros da mama que, obtendo um IHC 0, apresentam coloração da membrana parcial e subtil em $\leq 10\%$ das células tumorais. No entanto, são necessários mais estudos nesta vertente para se possam retirar ilações.³⁵

Em agosto de 2022, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou o primeiro tratamento direcionado para doentes com cancro da mama HER2-low localmente avançado e/ou metastizado e que não pode ser removido cirurgicamente, o trastuzumab deruxtecan (T-DXd).^{34,37}

Como referido anteriormente, uma expressão elevada de HER2 nas células tumorais está associada a maiores taxas de recorrência e a uma menor sobrevivência, na ausência de um tratamento sistémico (neo)adjuvante direcionado ao HER2.^{38,39} Com isto, a descoberta de um tratamento eficaz direcionada à proteína HER2 foi fundamental para alterar a história natural da doença.⁴⁰ O trastuzumab (herceptin®) é um anticorpo monoclonal IgG humanizado recombinante que tem como alvo a tirosina quinase recetora HER2, ligando-se seletivamente ao seu domínio extracelular, bloqueando a sua sinalização e, consequentemente, inibindo o crescimento do tumor e foi a primeira terapia alvo a ser aprovada para tratar doentes com cancro da mama HER2 positivo.^{34,41}

A eficácia do trastuzumab em diferentes estadios de cancro da mama HER2 positivo foi documentada em diversos estudos. Foi verificada melhor sobrevivência global e sobrevivência livre de doença em doentes que receberam trastuzumab associado à quimioterapia (QT) em comparação com aqueles em que o plano de tratamento não incluía trastuzumab, quer em estadios iniciais da doença, quer em casos de cancro da mama HER2 positivo metastático.⁴²⁻⁴⁴

No entanto, mesmo após tratamento adjuvante com QT e trastuzumab, ocorre recorrência da doença em cerca de 20% dos casos.⁴⁵ Nesse sentido, inúmeros estudos tentaram identificar biomarcadores de resposta ou resistência ao trastuzumab. Os mecanismos de resistência incluem mutações no recetor HER2, ativação de vias de sinalização alternativas, adaptações metabólicas e mecanismos imunomediados (p. ex. regulação positiva de PD-L1).⁴⁶ Esta procura não tem sido fácil, com resultados inconsistentes entre os diferentes estudos.²⁸ Não obstante, uma relação entre a atividade imunológica e a resposta ao tratamento com trastuzumab foi identificada em estudos como NCCTG-N9831, em que tumores com atividade de sinalização imunológica aumentada (*“Immune-Enriched Tumors”*) obtiveram melhores resultados clínicos (p. ex. sobrevida livre de doença).^{29,47} Esta é uma área de estudo complexa, ainda em estudo, mas que parece ser bastante promissora.

Foram desenvolvidos outros agentes anti-HER2, nomeadamente, o lapatinib, neratinib, pertuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DM1), tucatinib, margetuximab, trastuzumab deruxtecan (DS-8201), pyrotinib e afatinib.⁴⁸

O pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao subdomínio II extracelular do recetor HER2 inibindo a dimerização com outros recetores HER, especialmente a formação de heterodímeros HER2:HER3, complementando a ação do trastuzumab (que se liga ao subdomínio IV).^{49,50}

A sua eficácia no tratamento neoadjuvante (TNA) de cancros da mama HER2 positivo é apoiada por alguns estudos, nos quais a resposta patológica completa (pCR) é considerado o desfecho desejado. Resposta patológica completa é a designação dada à ausência de cancro invasivo residual na peça operatória após TNA. As definições mais comuns são ypT0 ypN0, ypT0/is ypN0 e ypT0/is, sendo as 2 primeiras mais frequentemente utilizadas em ensaios clínicos.⁵¹

O NeoSphere é um ensaio randomizado de fase II, que inclui doentes de múltiplos países com cancro da mama HER2 positivo localmente avançado ou inflamatório que foram aleatoriamente divididos em 4 grupos de tratamento: A - trastuzumab neoadjuvante e docetaxel; B – pertuzumab, trastuzumab e docetaxel; C - pertuzumab e trastuzumab; D - pertuzumab e docetaxel.⁵² Verificou-se uma maior taxa de resposta patológica completa no grupo submetido a duplo bloqueio com pertuzumab e trastuzumab associado a docetaxel (B).^{52,53}

No que concerne ao ensaio clínico Tryphaena (ensaio multicêntrico, randomizado de fase II), este tem os mesmos critérios de inclusão que o NeoSphere, no entanto, o seu principal objetivo foi avaliar a segurança e tolerabilidade do duplo bloqueio (trastuzumab e pertuzumab) e docetaxel em associação com QT neoadjuvante à base de antraciclina, concomitante (A) ou sequencial (B), ou carboplatina sem antraciclinas (C), com particular destaque para a função cardíaca.⁵⁴ A toxicidade cardíaca foi semelhante nos grupos que receberam QT à base de antraciclina e ligeiramente menor no grupo que não recebeu antraciclinas, ao contrário da diarreia.^{50,54} Este estudo teve a vantagem de identificar esquemas alternativos de quimioterapia para associar ao duplo bloqueio, explorando em particular o benefício de evitar as antraciclinas.

A quimioterapia neoadjuvante faz parte destes esquemas terapêuticos e consiste na administração de terapia sistémica, em ciclos, aos doentes antes do procedimento principal (normalmente cirurgia). É utilizado no sentido de tentar reduzir o tamanho do tumor, para que cirurgias menos invasivas sejam possíveis, ou tentar controlar o seu crescimento e disseminação. Por outro lado, também permite avaliar a resposta do tumor a um determinado medicamento, de modo a adaptar o tratamento sistémico.^{55,56} Está indicada em tumores localmente avançados (estádios IIIA a IIIC), com o objetivo de diminuir o seu estadio clínico e permitir a abordagem

cirúrgica, e em tumores operáveis, de menores estadios, que beneficiem da diminuição do tamanho do tumor, em termos estéticos e de morbilidade.^{15,57}

A terapia sistémica neoadjuvante é, também recomendada, para doentes com subtipos mais agressivos, triplo negativo ou HER2 positivo, se $\geq cT2$ ou $\geq cN1$. Pode também ser considerada, nestes tumores, em doentes $cT1c$, segundo as diretrizes da NCCN (National Comprehensive Cancer Network).^{57,58}

Tanto o NeoSphere, como o Tryphaena estudaram o pertuzumab como parte da TNA, por outro lado, o ensaio clínico Aphinity aborda a eficácia do pertuzumab como tratamento adjuvante.

Na atualização do ensaio Aphinity (6 anos de seguimento) observou-se um benefício na associação de pertuzumab com trastuzumab e QT adjuvante, principalmente em doentes com doença ganglionar, a nível da sobrevivência livre de doença invasiva em doentes com cancro da mama operável HER2 positivo, mas sem benefício estatisticamente significado na sobrevivência global.⁵⁹ Estes resultados foram consistentes com a primeira análise realizada aos 45 meses de seguimento, no entanto, ao contrário do que foi concluído nesse marco temporal, nesta atualização sugere-se que o benefício da adição do pertuzumab pode ser independente do estado dos recetores hormonais (positivos ou negativos), não se tendo verificado benefício estatisticamente significativo no subgrupo dos RH negativos.^{59,60}

O duplo bloqueio também foi estudado em contexto de doença metastática.

O ensaio CLEOPATRA, um estudo de fase III, suporta a utilização de pertuzumab em associação ao trastuzumab e QT em tratamento de primeira linha no cancro da mama metastático HER2 positivo, demonstrando melhoria da sobrevivência global e uma diminuição de risco de progressão, quando comparado com o grupo controlo. Relativamente à toxicidade, o duplo bloqueio não foi associado a aumento da cardiotoxicidade mas evidenciou maiores taxas de neutropenia febril e diarreia grau ≥ 3 .^{61,62}

Desta forma, o pertuzumab obteve aprovação da FDA (*Food and Drug Administration*) e da EMA (*European Medicines Agency*) para tratamento de cancro da mama HER2 positivo. Inicialmente foi aprovado para cancro da mama HER2 positivo metastático (“que não recebeu terapia direcionada a HER2 ou quimioterapia anteriormente”), em conjunto com trastuzumab e docetaxel, e no ano seguinte para o tratamento neoadjuvante de cancro da mama HER2 positivo “localmente avançado, inflamatório ou em estadio inicial com elevado risco de recorrência”.^{63–66} Mais recentemente, foi aprovado como terapia adjuvante no cancro da mama HER2 positivo em estadio inicial, com alto risco de recorrência. Nos últimos dois casos em associação com trastuzumab e QT.^{67,68} As diretrizes da NCCN recomendam o uso de regimes terapêuticos que incluam pertuzumab no tratamento neoadjuvante de cancro da mama recetor HER2 positivo em estadio inicial em doentes com $\geq pT2$ ou $\geq pN1$.⁵⁷

A toxicidade cardíaca é uma das grandes preocupações inerente à quimioterapia, em particular às antraciclinas, mas também aos agentes anti-HER2. Esta pode manifestar-se pela redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ou, com menos frequência, por insuficiência cardíaca.⁶⁹

A FDA e a EMA recomendam a medição frequente da FEVE durante o tratamento, em intervalos regulares, em doentes submetidos a pertuzumab, incluindo uma avaliação antes do início do tratamento (que deve ser superior a 50% ou 55%) e outra durante o tratamento neoadjuvante. Em casos metastáticos ou tratamento adjuvante, as medições devem ser feitas em intervalos de 12 semanas. O pertuzumab e o trastuzumab devem ser suspensos por, no mínimo, 3 semanas no caso de valores de FEVE inferiores a 50% associados a uma redução da FEVE igual ou superior a 10% em relação à FEVE basal, em doentes com cancro da mama inicial.⁶⁹⁻⁷¹

Os estudos mencionados não demonstraram diferenças significativas em termos de segurança a nível cardíaco, não se tendo demonstrado um aumento do risco de cardiotoxicidade pela associação de pertuzumab. Outros estudos, em particular o BERENICE, que decorreu no IPO-P, demonstrou baixa incidência geral de insuficiência cardíaca NYHA classe III e IV e a reversibilidade do declínio da FEVE, na maioria dos doentes, após conclusão do tratamento neoadjuvante com duplo bloqueio.⁷²⁻⁷⁴ No entanto, a associação do pertuzumab parece estar associada a um aumento da incidência e gravidade da diarreia, assim como a um ligeiro aumento da ocorrência de toxicidade hematológica, como neutropenia.^{54,59,62} Portanto, em certos doentes que apresentam comorbilidades relevantes ou doença de baixo risco, os eventuais eventos adversos relacionados com o pertuzumab podem sobrepor-se aos benefícios proporcionados pelo medicamento.⁷⁵ Deste modo, uma avaliação completa do risco do tratamento deve ser feita para proceder à escolha do mesmo e doentes de alto risco devem ser submetidos a estratégias de tratamento escalonado.^{76,77}

Objetivos

O principal objetivo deste estudo retrospectivo é avaliar a eficácia a curto-prazo do duplo bloqueio com pertuzumab, mais concretamente, o benefício da associação de pertuzumab no tratamento neoadjuvante em doentes com cancro da mama HER2-enriquecido (HER2 positivo e recetores hormonais negativos), de estadio II e III, recorrendo a dados do mundo real. Deste modo, pretende-se comparar o número de doentes que conseguiram atingir uma reposta patológica completa (ypT0/is ypN0), entre os doentes submetidos a QT e duplo bloqueio neoadjuvante com pertuzumab e trastuzumab e doentes apenas sujeitos a trastuzumab e QT.

Além da eficácia, pretende-se, ainda, comparar a segurança do tratamento entre os dois grupos, tendo em consideração os eventos adversos (toxicidades), inerentes ao tratamento, que se possam ter manifestado.

Este trabalho surge na sequência de visitas ao Serviço de Outcomes Research Lab do IPO-Porto e à Clínica da mama, tendo tido a oportunidade de participar na colheita de dados e na análise estatística.

O Outcomes Research Lab (ORLab) é um serviço de natureza multidisciplinar, que visa dar resposta à necessidade de produzir informação e obter conhecimento na área dos resultados em saúde. Para além da recolha de informação e da sua sistematização, intenta avaliar os resultados clínicos de determinado tratamento ou intervenção, considerando também as experiências e preferências dos doentes, em termos de eficácia, segurança e custo-benefício. Isto com o objetivo de obter novos conhecimentos, contribuir para publicações científicas e fornecer informação importante para as tomadas de decisão a quem recebe, fornece e financia os cuidados de saúde, de modo a melhorar a sua qualidade.⁷⁸⁻⁸⁰

Os dados do mundo real são dados observacionais relativos ao estado de saúde ou prestação de cuidados de uma população heterogénea e abrangente, regularmente colhidos e obtidos através do processo clínico eletrónico, reclamações e outras fontes, e refletem o quotidiano da prática clínica. Os ensaios clínicos randomizados são realizados em ambientes controlados, em populações com características limitadas e específicas, o que dificulta a generalização dos resultados obtidos. Os estudos com dados do mundo real são mais inclusivos, requerem menos tempo e investimento, e pretendem analisar a eficácia e segurança de um medicamento na população em condições reais, complementando o conhecimento adquirido nos ensaios clínicos tradicionais.⁸¹⁻⁸³

As decisões em saúde deverão basear-se cada vez mais neste tipo de dados e *outcomes*/resultados, de forma a implementar algoritmos de melhoria contínua no sistema de saúde.

Metodologia

Numa primeira fase deste trabalho, foi realizada uma curta revisão bibliográfica sobre cancro da mama em geral, cancro da mama HER2 positivo e o método de diagnóstico deste tipo de cancro em específico, assim como de estudos já realizados acerca da temática em questão, tendo como palavras chave de pesquisa ‘cancro da mama HER2 positivo’, ‘recetores hormonais negativos’, ‘quimioterapia neoadjuvante’, ‘trastuzumab’, ‘pertuzumab’, ‘resposta patológica completa’, ‘segurança cardíaca’ e ‘duplo bloqueio’. Nesse sentido, foi realizado um estudo retrospectivo de uma coorte de doentes do sexo feminino, com cancro da mama HER2-enriquecido, diagnosticados entre fevereiro de 2012 e abril de 2020, no Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-P).

População

O grupo elegível de participantes era constituído por doentes do sexo feminino, com idade igual ou superior a 18 anos, com cancro da mama HER2 positivo (HER+), de estadio II (IIA, IIB) ou III (IIIA, IIIB, IIIC), recetores hormonais (RH) de estrogénio e progesterona negativos, em contexto curativo, uma avaliação do estado geral segundo a escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 e 1 e uma Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE) basal de, pelo menos, 50% (por ecocardiograma ou angiografia de radionuclídeos em equilíbrio - FEVE).

Todas as doentes foram submetidas ao protocolo adriamicina / ciclofosfamida / docetaxel / trastuzumab, por via intravenosa.

Excluíram-se, portanto, doentes do sexo masculino, doentes com RH positivos, em contexto paliativo, com metastização à distância (estadio IV) ou tumores com dimensões inferiores a 2 cm (estadio I), fração de ejeção inferior a 50%, doentes com mais do que um diagnóstico de cancro (exceto cancro da pele que não melanoma), doentes submetidas a um protocolo de tratamento diferente ou que não completaram o seu plano de tratamento na instituição. Não foram, também, incluídas doentes que realizaram tratamento em contexto de Ensaio Clínico.

Dados

Foram recolhidos dados dos doentes com critérios de inclusão no estudo, nomeadamente, a idade ao diagnóstico, altura, peso, recetores hormonais de estrogénio e progesterona, presença de HER2, presença de cancro inflamatório, ECOG basal, grau de diferenciação, estadio clínico e estadio pós-tratamento (pela AJCC 8.^a edição), cTNM – T (tamanho do tumor), N (invasão ganglionar regional), M (metástases à distância) e ypTNM (ou seja, após tratamento neoadjuvante), protocolo de tratamento, tipo de cirurgia, número de gânglios linfáticos excisados com metástases, evolução da FEVE ao longo do tratamento (FEVE basal, FEVE após adriamicina e ciclofosfamida

(AC), FEVE após a TNA e FEVE próximo do fim do tratamento adjuvante (entre 3 meses antes do fim do tratamento até 1 mês depois), reposta patológica ao tratamento (completa ou parcial) da mama e da axila, toxidades manifestadas durante o tratamento neoadjuvante (entre as quais, diarreia, mucosite, mialgia e alterações hematológicas), assim como datas de óbitos relacionados com a doença. O IMC foi calculado para cada doente (peso (Kg) /altura (m)²).

O HER2 foi considerado positivo no teste de imunohistoquímica (IHC), se obtido um *score*/pontuação de 3+ e negativo, se a pontuação no teste foi de 0 ou 1+, como é globalmente aceite. No caso de IHC 2+, foi necessário recorrer a um teste genético - hibridização in situ fluorescente (FISH).

Esta informação foi obtida através do processo eletrónico das diferentes doentes, nomeadamente de registos médicos de consultas programadas e de consultas não programadas no Hospital de dia e no Serviço de Atendimento Não Programado (SANP), resultados de exames auxiliares de diagnóstico, relatórios histológicos e relatórios de cirurgia.

Os dados foram colhidos desde a data de diagnóstico até à última administração de trastuzumab adjuvante, tendo-se efetuado um follow-up das doentes até abril de 2023.

Protocolo

Entre fevereiro de 2012 e julho de 2015, as doentes diagnosticadas (21 doentes) apenas realizaram como terapia neoadjuvante o protocolo supracitado de AC-docetaxel + trastuzumab (adriamicina / ciclofosfamida / docetaxel / trastuzumab), com posterior cirurgia – Grupo Controlo (coorte 2012-2015).

Por sua vez, o grupo de doentes diagnosticado entre outubro de 2015 e abril de 2020, com data final do tratamento até Setembro de 2021, foi adicionalmente submetido a duplo bloqueio com pertuzumab + trastuzumab – Grupo de Estudo (coorte 2015-2020).

O protocolo de quimioterapia foi, numa primeira fase, semelhante em ambos os grupos (adriamicina e ciclofosfamida). Numa segunda fase, o grupo controlo foi sujeito a 4 ciclos de docetaxel e 4 ciclos de trastuzumab, enquanto o grupo de estudo, além dos 4 ciclos de docetaxel, fez em associação, 4 ciclos de duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab. Todas as doentes foram submetidas a cirurgia local após fim do tratamento neoadjuvante (Figura 8).

De referir que mastectomia total com esvaziamento axilar equivale a mastectomia radical modificada.

No que concerne à eficácia do tratamento, esta foi aferida com base na resposta patológica da mama e da axila que, por sua vez, foi avaliada através do exame histológico de material retirado da peça cirúrgica. Foi considerada resposta patológica completa (pCR) se ypT0/TisN0M0, ou seja, ausência de tumor invasivo residual na mama e axila.

A segurança cardíaca foi avaliada através da variação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), tendo-se considerado um evento de toxicidade cardíaca, a variação igual ou superior a 10% em relação à FEVE basal ou FEVE inferior a 50% após a TNA.

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde (CES) do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPO-P), pelo Encarregado de Proteção de Dados (EPD) e pela Escola Portuguesa de Oncologia do Porto (EPOP).

Análise Estatística

Após revisão rigorosa da base dados, procedeu-se à análise estatística.

Foi realizada uma análise descritiva da população em estudo, em termos demográficos e clínicos (basais e após o tratamento neoadjuvante), recorrendo a frequências absolutas e relativas, para variáveis qualitativas, e médias com desvio padrão para variáveis quantitativas.

Posteriormente, foram realizadas análises de regressão logística univariada e multivariada, com o objetivo de averiguar a associação das variáveis basais, em particular o regime de tratamento, com a resposta patológica completa ao tratamento (avaliar a significância clínica da pCR). A análise univariada permitiu perceber que variáveis inserir na regressão logística multivariada. O valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O Hazard ratio foi também calculado com o intuito de inferir se a probabilidade de atingir pCR era diferente nos dois grupos.

Tabelas de variação da fração de ejeção ventricular esquerda e gráfico ilustrativo dos restantes eventos adversos foram realizados de modo a apresentar estes dados com maior clareza.

Para esta análise estatística foi utilizado o Microsoft Excel V.16.72 e o programa de estatística R versão 4.1.2.

Resultados

Caracterização basal da população

De um total de 81 doentes, todos do sexo feminino, 60 foram submetidas ao protocolo de estudo (QT + trastuzumab e pertuzumab).

A média de idades foi igual em ambos os grupos (51), assim como a média do IMC foi semelhante (26,35 vs 27,01). O ECOG foi 0 na maior parte da população (90% vs 87%).

No grupo controlo (N=21), menos de 25% da população tinha idades inferiores a 40 ou superior a 60 anos e menos de um terço apresentava carcinoma inflamatório (29%). O tamanho do tumor foi principalmente T3 (33%) e T4 (48%). A maior parte das doentes (52,4%) apresentava doença localmente avançada (T2-3, N2-3, M0 ou T4a-c, qualquer N). 85% apresentou doença em estadio clínico III (a, b, c).

Relativamente ao grupo de estudo (N=60), cerca de um terço apresentava idade inferior a 40 ou superior a 60 anos (32%). Apenas 12% apresentou carcinoma inflamatório e o tamanho do tumor foi, maioritariamente, T2 (55%) e T3 (25%). A maioria das doentes (61,7%) apresentava doença operável (T0-3, N0-1, M0). 57% apresentou doença em estadio clínico III.

Ambos os grupos apresentaram atingimento ganglionar em mais de 75% da respetiva população.

A caracterização da população é apresentada na Tabela I, do Anexo I.

Eficácia Clínica

Todos as doentes foram submetidas a cirurgia após o TNA. No grupo controlo, a mastectomia radical modificada (MRM) foi o procedimento mais realizado (81%), com apenas uma doente a não ser submetida a esvaziamento axilar. Foi observada resposta patológica completa em 52% dos casos, 4 dos quais (19%) sem tumor invasivo e *in situ* residual (ypT0 ypN0). Por outro lado, foi observada resposta parcial na mama e na axila em simultâneo em 24% das doentes. À data do último *follow-up*, 81% das doentes estavam vivas (mediana de seguimento de 107 meses).

No que concerne ao grupo de estudo, foi realizada cirurgia conservadora em 36,7% das doentes, com o esvaziamento axilar a ser realizado em 60%. Foi identificada resposta patológica completa em 68% das doentes (29 sem tumor invasivo e *in situ* residual – 48%) e ausência de doença na axila em 88% dos casos (destes, 74% apresentaram doença na axila prévia). Apenas 5 doentes (8%) apresentaram resposta parcial na mama e na axila. À data do último *follow-up*, 97% das doentes estavam vivas (mediana de 57 meses de seguimento). Estes dados estão apresentados na Tabela II do Anexo I.

Foi observada progressão da doença durante o período de terapia neoadjuvante em 1 doente de cada coorte (4,8% vs 1,7%), e um elemento de cada grupo manteve o mesmo estadió (IIIA).

Avaliação da FEVE e outros Eventos Adversos

Neste estudo, a avaliação da segurança do tratamento foi também estabelecida como objetivo final.

No que concerne à evolução da FEVE, a variação foi semelhante nas duas coortes. Não obstante, no grupo controlo (AC-DH) 38,1% das doentes tiveram redução da fração de ejeção igual ou superior a 10% após a terapia neoadjuvante (TNA), com 4,8% a baixar dos 50%.

Enquanto no grupo de estudo (AC-DHP) a percentagem de doentes a ter uma redução desta dimensão foi menor, (21,7%), e apenas 1,7% obteve uma fração de ejeção inferior a 50% após a TNA com pertuzumab (Tabela IV do Anexo I).

Relativamente aos eventos adversos (EA), a anemia foi o evento mais prevalente na população. No grupo controlo, as toxicidades mais frequentes foram a anemia, a diarreia, a mucosite e a leucopenia, sendo a maioria dos eventos nesta coorte de grau 1 e 2 (98.4%), apresentando apenas grau 3 no SPP (síndrome palmo-plantar). Por outro lado, no grupo de estudo, além da anemia, os eventos adversos mais frequentes foram a mucosite, as mialgias, a neutropenia, a leucopenia, náuseas e a diarreia. Os eventos de grau igual ou superior a 3 representaram 12% do total, e maioritariamente ocorreram eventos desta magnitude de neutropenia e leucopenia. A neutropenia febril foi grau ≥ 3 em todos os casos.

Das reações de hipersensibilidade observadas (n=10), 7 estavam relacionadas com o trastuzumab e 2 com o docetaxel.

Estes dados estão representados nas Tabelas III e IV do Anexo I, assim como na Figura 9 do Anexo II.

Relação das variáveis basais com pCR

Com o intuito de perceber a relação entre as variáveis basais e a resposta patológica foi realizada uma análise univariada. As variáveis que demonstraram uma relação com a resposta patológica final foram apenas o estadió clínico (valor $p = 0,012$) e a invasão dos gânglios linfáticos (valor $p = 0,0237$). As doentes com estadió clínico III tiveram cerca de 75% menos probabilidade de obter pCR, logo apresentaram pior prognóstico que as doentes com estadió II. Por sua vez, as doentes sem invasão dos gânglios linfáticos apresentaram melhor prognóstico que as doentes com gânglios linfáticos positivos ao diagnóstico (OR=6). O tratamento com pertuzumab esteve associado

a uma maior probabilidade de obter uma resposta mais favorável (OR=1,96), no entanto essa não foi estatisticamente significativa (valor $p = 0,193$). Dados representados na Tabela V do Anexo I.

O regime de tratamento foi inserido na análise multivariada, dado ser o objeto de estudo. O tratamento com pertuzumab (OR=1,460), o estadio clínico II e a ausência de invasão dos gânglios linfáticos (OR=4,020) estiveram associados a uma maior probabilidade de obter uma resposta patológica completa (ypT0/Tis ypN0), todavia, em nenhuma destas variáveis foi estatisticamente significativa (valor $p < 0,05$). Desta forma, nenhum destes foi preditor de pCR (resposta patológica completa da mama e axila). Resultados semelhantes foram observados na resposta patológica completa da mama (Tabela VI do Anexo I).

Da mesma forma, na análise de Hazard Ratio (Figura 10 do Anexo II) confirmou-se que o grupo AC-DHP teve uma probabilidade 1,738 vezes superior de obter pCR em comparação com AC-DH, ainda que o valor p seja superior a 0,05 (valor $p=0,180$).

Notas:

AC-DH = adriamicina (ou doxorrubicina), ciclofosfamida, docetaxel, trastuzumab (ou herceptin®) = grupo controlo = coorte de 2012-2015

AC-DHP = adriamicina (ou doxorrubicina), ciclofosfamida, docetaxel, trastuzumab (ou herceptin®), pertuzumab = grupo de estudo = grupo do pertuzumab = grupo do duplo bloqueio = coorte de 2015-2020

Discussão

O presente estudo consistiu numa análise retrospectiva da utilização de pertuzumab, em associação com o trastuzumab (duplo bloqueio), no tratamento neoadjuvante de cancro da mama HER2 positivo e RH negativos, tendo-se obtido informações quanto à sua eficácia e segurança.

A proporção de doentes que obteve resposta patológica completa (pCR) foi superior no grupo do duplo bloqueio (68% vs 52%). Como observado pela análise multivariada, a probabilidade de obter pCR foi maior nesse mesmo grupo (OR=1,46, 95% IC), o que é coincidente com o que é conhecido de outros estudos na vertente neoadjuvante do pertuzumab.^{52,54,84} No entanto, a diferença entre os dois regimes de tratamento não foi estatisticamente significativa (valor $p = 0,509$) e, deste modo, o regime de tratamento não foi identificado como um fator preditivo significativo da eficácia do tratamento (nesta série de vida real).

De referir que nos estudos acima citados, a população era multicêntrica e incluía doentes com RH positivos e negativos, contudo, esta tese focou-se exclusivamente no subgrupo de doentes com RH negativos do IPO-Porto, habitualmente com pior prognóstico e sem possibilidade de manutenção/tratamento adjuvante com hormonoterapia (anastrozol, letrozol, exemestano ou tamoxifeno). Na literatura relata-se uma maior eficácia do duplo bloqueio em doentes com RH negativos, com uma maior proporção de doentes a atingir pCR neste subgrupo, em comparação com doentes com RH positivos, contudo, sem apresentarem dados de significância estatística para este subgrupo.^{52,85}

Nos estudos em que, de facto, ter RH negativos foi preditivo de resposta patológica completa (com valor $p < 0,05$), foi-o independentemente do regime de tratamento.^{76,84,86} Efetivamente, apesar de mais agressivo, HER+ RH- parece também mais quimiossensível que RH+ (tumores luminais HER2 positivos).

Apesar de haver análise deste subgrupo nos ensaios já publicados, não existem estudos realizados no contexto de vida real unicamente focados no subgrupo de doentes com RH negativos, pelo que a comparação com a literatura é dificultada. Ainda assim, o facto de se ter observado uma maior proporção de doentes a obter pCR na mama e axila no grupo AC-DHP é consistente com o maior número de pCR em doentes com RH negativos descrito na bibliografia, embora não seja claro se foi atingida a significância estatística. Além disso, uma maior proporção de doentes apresentou pCR sem tumor invasivo e *in situ* residual (ypT0 ypN0) no grupo do duplo bloqueio (48% vs 19%).

Idealmente, no futuro, a resposta ao tratamento deverá ser classificada em: 'Sem tumor residual', 'Sem tumor residual com CDIS', 'Resposta Quase completa total com pequenos grupos de células', 'Doença residual mínima/resposta quase total (<10%)', 'Resposta moderada marcada (10-50%)' e 'Resposta fraca (<50%)', de modo a estratificar a resposta mais fielmente. No entanto, tal não foi possível neste trabalho, dado esta classificação não ter sido utilizada em todos os relatórios

histológicos da peça cirúrgica, pelo que optou-se por classificar em resposta completa ou resposta parcial. Destaca-se, portanto, não só a importância dos registos e relatórios, mas também a sua elaboração completa e rigorosa, com o máximo de informação possível, e a uniformização da nomenclatura universal.

Uma limitação deste estudo foi a falta de informação sobre outcomes como a sobrevivência livre de progressão, dado que a progressão da doença, com poucos eventos até à data, ainda não permite uma análise estatística robusta. Estes dados permitirão tirar conclusões a longo prazo que poderão amplificar, a um nível estatisticamente significativo, o benefício da utilização do duplo bloqueio com pertuzumab no cancro da mama HER positivo RH negativos. Todavia, estes fármacos mudaram o paradigma do cancro da mama HER2 positivo, aumentando a expectativa de vida destas doentes.

Na literatura está descrita uma relação entre a resposta patológica completa, ou seja, a eficácia a curto prazo, e a eficácia a longo prazo. Verificou-se um melhor prognóstico em doentes com subtipos de cancro da mama mais agressivos, como é o caso de cancro da mama HER2-enriquecido (HER2 positivo e RH negativos), que obtiveram, após TNA, resposta patológica completa definida por ypT0 ypN0 ou ypT0/is ypN0. A resposta patológica completa na mama e axila em doentes com doença “agressiva” parece ter uma associação com a sobrevida livre de doença e sobrevida global, podendo ser, portanto, um fator prognóstico neste subtipo de tumores, mas não um preditor de sobrevivência a longo prazo.⁸⁷⁻⁸⁹ Esta relação foi confirmada na análise aos 5 anos do estudo NeoSphere.⁵³

Da mesma forma, os doentes que após TNA não atingiram pCR, estão associados a um prognóstico menos favorável, podendo apresentar um maior risco de recaída e pior sobrevivência, principalmente se houver envolvimento ganglionar persistente. Podem também ter um risco aumentado de metastização para o sistema nervoso central. Este tipo de metastização é mais difícil de detetar e de tratar, pois a maioria dos agentes sistémicos não atravessa a barreira hematoencefálica.^{89,90}

O trastuzumab (com ou sem pertuzumab) é recomendado como terapia adjuvante em doentes com cancro HER2 positivo (HER2+) que atinjam pCR. No caso de doentes que, após TNA, ainda apresentem doença residual, o trastuzumab-emtansine (TDM-1) pode ser utilizado como terapia pós-cirurgia em substituição do trastuzumab. O estudo Katherine demonstrou que este grupo beneficia da utilização de TDM-1 em terapia adjuvante, tendo-se verificado uma redução de cerca de 50% no número de mortes e no risco de recorrência em comparação com a terapia adjuvante standard com trastuzumab. Contudo, EAs de maior gravidade foram mais frequentes com a utilização de TDM-1.^{91,92} Outros agentes estão também a ser testados neste contexto, como o atezolizumab e o trastuzumab-deruxtecan.⁹³

As mortes foram apenas apresentadas de forma descritiva. Devido ao seu reduzido número não foi realizada análise para determinar a significância estatística. Além disso, o facto do período de seguimento diferir bastante entre grupos e, inclusivamente, entre doentes, será também uma limitação à sua interpretação. Desta forma, dado o período de seguimento ser superior no grupo controlo, é natural ter ocorrido um maior número de mortes nesse mesmo grupo (4 mortes, 19%). Contudo, é de mencionar que apenas uma morte (das 6 observadas) ocorreu nos primeiros 2 anos de seguimento, numa doente do grupo controlo.

Uma terapia neoadjuvante eficaz é, certamente, importante no sentido em que uma maior diminuição do tamanho do tumor pode permitir intervenções cirúrgicas menos invasivas.⁹⁴ Em linha com este objetivo, observou-se um maior número de cirurgias conservadoras no grupo submetido a TNA com duplo bloqueio (36,7% vs 19%). Também um menor número de esvaziamentos axilares, com uma taxa significativa de utilização da técnica de gânglio sentinela ou TAD (38% vs 0%), foi observada neste grupo, o que seria de prever dada evolução das abordagens em medicina ao longo do tempo, no sentido de prevenir o linfedema crónico.

Os problemas/obstáculos que os sobreviventes de cancro da mama enfrentam são cada vez mais tidos em consideração pelos profissionais de saúde, dado o seu impacto na qualidade de vida do doente. Segundo diversas organizações, um doente é considerado sobrevivente desde o momento do diagnóstico até ao final da sua vida, e nessa definição estão também incluídos os entes queridos e cuidadores.^{95,96}

Uma percentagem considerável destes doentes apresenta efeitos de longo prazo (que surgem no decorrer do tratamento e persistem no tempo) e efeitos tardios (que se manifestam meses ou anos após o fim do tratamento), entre os quais linfedema, toxicidade cardíaca ou segundos câncros primários. Existem guidelines e recomendações, baseadas no consenso de especialistas, para o seguimento e vigilância clínica dos sobreviventes, que podem variar de acordo com o tipo de cancro, tratamento e outras características individuais. Nesse sentido, essas orientações devem ser personalizadas.⁹⁵⁻⁹⁷

Neste estudo também se verificou que o grupo submetido a duplo bloqueio apresentou maioritariamente um tamanho tumoral menor, com mais de 60% das doentes a apresentar doença operável, o que pode indicar que tenham sido detetados mais precocemente, ao contrário do grupo controlo, em que mais de 50% apresentava doença localmente avançada. Pode também ser explicado pela alteração dos critérios de seleção de QT-neoadjuvante, que permitiu a oferta deste TNA a um número mais abrangente de tumores, de tamanho superior a 2cm e não apenas a tumores localmente avançados.⁵⁸

Estas diferenças nas características basais das duas coortes (clínicas e demográficas) podem limitar, em algum grau, a interpretação do estudo, contudo, são limitações intrínsecas aos dados de mundo real e assumidas aquando da sua utilização. Ainda assim, a utilização dos métodos de regressão logística permitiu fazer algumas inferências estatísticas quanto à eficácia.

O facto das duas coortes não serem contemporâneos também contribui, de alguma forma, para estas diferenças. Apesar de não ser um cenário ideal, é justificado pela alteração de diretrizes no tratamento de cancro da mama HER2+ e pela implementação do regime de tratamento com pertuzumab no IPO-Porto a partir do momento da sua aprovação.

Em relação à segurança, no presente estudo, verificou-se um menor número de eventos cardíacos após a TNA com trastuzumab e pertuzumab (com menos de 1/4 das doentes a ter um redução da FEVE superior a 10%), em comparação com o mesmo marco temporal no grupo de controlo, confirmando desta forma a segurança do tratamento neoadjuvante com duplo bloqueio. Esta conclusão é semelhante ao que está descrito na literatura^{54,74}, nomeadamente no estudo CLEOPATRA, em que não foi observado aumento de sinais de disfunção cardíaca neste grupo, e APHINITY, no qual eventos cardíacos foram pouco frequentes em ambos os grupos.^{60,98}

Destaca-se, ainda, que em 3 doentes do grupo AC-DHP e 2 do grupo AC-DH, que foram incluídas na tabela IV, não foi observada diminuição de > 10% da FEVE *de novo* após terapia neoadjuvante com duplo bloqueio, sendo que essa diminuição ocorreu após a administração de AC (doxorrubicina e ciclofosfamida), e se manteve com um valor semelhante após o tratamento com trastuzumab e/ou pertuzumab. Ainda de mencionar que as 3 doentes em que se observou uma FEVE inferior a 50% após administração de AC e TNA, em ambos os grupos, recuperaram para FEVE superior ou igual a 55% nas avaliações seguintes. A toxicidade cardíaca associada a estes agentes (trastuzumab e pertuzumab) é considerada aceitável, manejável/tolerável, e por vezes reversível após cessação do tratamento.

No entanto, de referir que a diminuição da fração de ejeção pode ser propiciada por fatores inerentes ao doente, como os antecedentes, patologias crónicas (como hipertensão arterial, diabetes, doença coronária), ou outros fatores de risco (história familiar de insuficiência cardíaca, tabagismo), ou, como referido no estudo BERENICE, pode ocorrer devido a disfunções do sistema circulatório ou metabólico *de novo* e pela variabilidade associada a diferentes técnicos na interpretação do ecocardiograma.^{74,99}

No estudo APHINITY, foram identificados como fatores de risco para eventos cardíacos a idade igual ou superior a 65 anos, IMC igual ou superior 25 Kg/m² e uma FEVE basal menor que 60%.¹⁰⁰ No entanto, podemos excluir a idade e o IMC como fatores de viés, dado que, no grupo controlo, em que foram observados mais eventos cardíacos, 57% das doentes apresentou IMC < 25

Kg/m² (vs 43,3%), em ambos os grupos a distribuição etária foi semelhante, com cerca de 5% das doentes em ambos os grupos a apresentarem idades superiores a 65 anos (pouca representatividade) e a proporção de doentes com FEVE basal inferior a 60% também foi semelhante entre os 2 grupos (13% vs 14%) (dados não apresentados).

Alguns estudos demonstraram uma associação da diminuição da FEVE com a utilização de regimes de tratamento que incluem antraciclinas em combinação com agentes anti-HER2, pelo que certos peritos recomendam regimes sem este quimioterápico ou regimes em que os agentes anti-HER2 são administrados sequencialmente às antraciclinas e não concomitantemente, devendo ser evitada em doentes com elevado risco cardiovascular.^{98,100,101}

No que concerne às restantes toxicidades, este estudo apresentou algumas disparidades em relação ao retratado na maioria das publicações. Na literatura, a diarreia destaca-se, não só como o evento adverso (EA) mais frequente na população em estudo total, mas como sendo mais incidente no grupo submetido a pertuzumab e com uma maior diferença absoluta em relação ao grupo controlo, juntamente com a erupção cutânea^{52,54,62,85}, o que não aconteceu nesta amostra, em que apesar da diarreia ser mais prevalente neste grupo do que no grupo controlo, é apenas a sétima mais frequente, a segunda em que a diferença é menor entre grupos, e não foram observados quaisquer casos de diarreia de grau ≥ 3 . A anemia foi o EA predominante em ambos os grupos no presente estudo.

Por outro lado, nesta amostra, todos os eventos adversos foram substancialmente mais frequentes no grupo submetido a protocolo de QT com duplo bloqueio (com diferenças relativas inferiores a 10% apenas na diarreia, erupção cutânea e trombocitopenia), à exceção da anemia e do síndrome palmo-plantar (SPP), que foram mais frequentes no grupo controlo, o que não se verificou em estudos já publicados.^{52,62,102}

As semelhanças surgem em casos de maior gravidade (EA de grau 3 e 4). Efetivamente, os EAs de grau igual ou superior a 3 foram mais frequentes no grupo do duplo bloqueio (12% vs 1,6%), sendo os mais frequentes neutropenia, leucopenia, neutropenia febril e mucosite, o que é consistente com o descrito na bibliografia.^{54,60,62,102} Ainda assim, enquanto nesta dissertação, a quase totalidade das toxicidades de grau 3 e 4 ocorreu no grupo submetido a duplo bloqueio, noutros estudos a diferença entre grupos quanto a este parâmetro foi menor.

Apesar disso, a maioria dos EAs manifestou-se com menor gravidade (grau 1 e 2), como descrito em estudos prévios, o que significa que não houve um grande impacto no seguimento normal do tratamento e, deste modo, é coerente com a tolerabilidade e segurança aferida noutros estudos. Uma maior incidência de EAs seria natural uma vez que foi adicionado mais um medicamento ao regime de tratamento padrão, com a associação do pertuzumab.

Um fator a ter em consideração é o facto de a base de dados ter sido preenchida por diferentes pessoas ao longo do tempo, por exemplo com a inclusão, nesta série, de toxicidades anteriormente não colhidas, como mialgias, neutropenia febril ou neuropatia (que se manifestaram num número significativo de doentes). De referir que alguma informação de doentes diagnosticadas em 2012 foi recolhida de processos não informatizados, o que dificultou a recolha de informação.

Diversos estudos demonstraram uma relação entre as toxicidades e eventos de maior gravidade com a administração de docetaxel. No estudo NeoSphere, as toxicidades ou eventos de maior gravidade foram associados à QT na fase neoadjuvante do tratamento, sendo que os três grupos de tratamento submetidos a docetaxel apresentaram um número de eventos adversos semelhante, enquanto o grupo apenas submetido a duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab apresentou um número significativamente menor destes mesmos eventos.^{52,53} No BERENICE, a diarreia e mucosite (em qualquer grau) foram principalmente observadas no grupo em que foi utilizado docetaxel, assim como no Aphinity a diarreia foi principalmente observada aquando da administração deste taxano.^{60,74} Também no estudo CLEOPATRA, os EAs ocorreram principalmente associados a este agente antineoplásico.⁶²

Neste estudo não foi especificado em que fase do tratamento neoadjuvante surgiu cada toxicidade (exceto na cardiotoxicidade), não permitindo estabelecer uma relação com um agente em específico.

Na procura de esquemas de quimioterapia com menos toxicidade, o estudo Kristine (estudo de fase III, randomizado e multicêntrico) estudou a eficácia e segurança do T-DM1 com pertuzumab em comparação com docetaxel, carboplatina, trastuzumab e pertuzumab, no contexto neoadjuvante. Os resultados obtidos demonstraram uma melhor eficácia do segundo grupo de tratamento, no entanto os doentes submetidos a TDM-1 com pertuzumab apresentaram um menor número de EAs de grau 3 e 4.¹⁰³

Em síntese, este é um estudo observacional e uma análise retrospectiva que utiliza dados do mundo real de um único centro de referência, focado apenas em doentes com RH negativos, enquanto que os restantes ensaios anteriormente citados são maioritariamente multicêntricos – consequentemente, com amostras populacionais muito maiores – tratados no mesmo espaço de tempo e incluem doentes com RH positivos e negativos.

Desta forma, este estudo é o único, com este objetivo, que se foca exclusivamente no subtipo de cancro da mama HER2-enriquecido, até à data, segundo a pesquisa previamente efetuada até ao momento de submissão desta dissertação.

Outro ponto importante deste trabalho é a utilização de dados do mundo real (DMR). O uso de dados desta natureza apresenta diversas vantagens. Refletem a prática clínica quotidiana, incluindo populações mais diversificadas, amplas, e com poucas restrições, permitindo avaliar a eficácia e segurança em doentes que não preenchem os requisitos para entrar em ensaios clínicos randomizados (ECR), assim como o uso *off-label*. Possibilitam uma avaliação longitudinal, com maiores períodos de seguimento, permitindo avaliar a eficácia e segurança a longo prazo. Para além disso, a informação está mais acessível, sendo a sua utilização mais rápida e menos dispendiosa.^{83,104,105}

As evidências provenientes de DMR podem informar sobre a influência da realidade médica (ambiente clínico, sistema de saúde e profissionais) nos resultados clínicos e têm um maior potencial de generalização que os ECR, ao abranger um conjunto mais amplo de cenários. Limitações inerentes, como possibilidade de viés e fatores externos confundidores, devem ser tidos em consideração na sua interpretação.^{83,104}

Portugal não tem muita cultura de recolha e publicação contínua de séries de dados. A última publicação do registo oncológico nacional é de 2019, pelo que se deve incentivar a atualização de bases de dados nacionais, com publicações mais frequentes e abrangentes, dada a importância dos dados da vida real.

Esta amostra é pequena, dado ser um estudo unicêntrico e referente apenas ao subtipo HER2+ RH- (que constitui apenas 10-15% dos cancro de mama da instituição). Esta série continuará ser alvo de monitorização e estudo no futuro. Pelo que, naturalmente, a amostra aumentará.

Este trabalho também permitiu aferir o cumprimento das guidelines internacionais de tratamento no IPO-P (e em Portugal), assim como o importante trabalho desta instituição na colheita de dados agregados (particularmente do serviço de Outcomes Research Lab), na análise estatística, na monitorização de fármacos e na produção de DMR.

Este é um estudo retrospectivo que servirá de base a futuros estudos, com amostras de maiores dimensões, para avaliar a eficácia a longo prazo, incluindo a sobrevivência global e sobrevivência livre de doença.

Seria, contudo, interessante explorar a eficácia e segurança do duplo bloqueio com pertuzumab e um outro agente anti-HER2.

Na verdade, atualmente, vários agentes direcionados a HER2 (anti-HER2) estão em investigação, entre os quais o tucatinib, o trastuzumab deruxtecan (DS-8201), o margetuximab e o pyrotinib.¹⁰⁶ Outros agentes em desenvolvimento incluem o zanidatamab (ZW25) (que se liga a dois domínios do HER2 com consequente bloqueio duplo da sua sinalização) e terapias baseadas em

imunoterapia, como os inibidores de checkpoint imunológico, testados em combinação com agentes anti-HER2.^{107,108}

É essencial estudar e descobrir novos biomarcadores e regimes de tratamento mais eficientes para o pertuzumab, tendo em consideração os riscos e benefícios, bem como a relação custo-benefício. Isso ajudará a minimizar os efeitos adversos associados e a melhorar assim o uso deste fármaco no futuro.

Também teria sido relevante realizar uma análise genómica exploratória (p. ex. mutações em PIKCA, linfócitos infiltrantes tumorais (TILs)), na tentativa de identificar biomarcadores que se possam relacionar com uma maior taxa de resposta. A precisão de biomarcadores como fator preditivo de pCR à terapia neoadjuvante para cancro da mama HER2 positivo permanece pouco clara e um tema em constante evolução na literatura médica, no entanto, estes poderiam ajudar a orientar o tratamento personalizado e individualizado, no sentido de melhorar os resultados dos doentes, podendo aumentar os índices de resposta ao tratamento e reduzir a toxicidade associada, com implicação direta na qualidade de vida dos doentes.^{76,109}

Estudos têm investigado o potencial das assinaturas genómicas como preditores de pCR.

Estudos como o ensaio DAPHNE e o ensaio WSG-ADAPT HER2+/HR- estudam a personalização do tratamento com base no descalonamento (redução da intensidade ou duração da QT), tendo pCR como biomarcador de prognóstico, com resultados a longo prazo promissores em coortes selecionados. Em particular, o ensaio WSG-ADAPT HER2+/HR- investigou a possibilidade de descalonamento terapêutico com base em assinaturas de RNA, e sugere que doentes com assinaturas de RNA de resposta imune aumentada podem potencialmente beneficiar desta estratégia. São achados relevantes, que justificam mais investigação, dado que contribuem para uma personalização do tratamento, com possibilidade de redução da toxicidade associada, sem comprometer os resultados clínicos.¹¹⁰⁻¹¹²

Conclusão

Os resultados do presente estudo responderam aos objetivos propostos inicialmente. De facto, verificou-se a uma maior proporção de doentes a obter pCR com o duplo bloqueio, ainda que não estatisticamente significativa, no grupo com pertuzumab. A segurança cardíaca do tratamento com duplo bloqueio também foi aferida (não aumentando o risco de eventos cardíacos, tendo aliás, apresentado melhores resultados que o grupo controlo), no entanto ainda foram frequentes os eventos adversos nesta população, apesar de terem sido maioritariamente de graus menores.

Estratégias de escalonamento e descalonamento do tratamento têm sido exploradas, no sentido de aumentar a eficácia em doentes de alto risco e, ao mesmo tempo, diminuir a toxicidade do tratamento, nas sobreviventes. Deste modo, a escolha do tratamento neoadjuvante deve ser baseada numa avaliação individualizada do perfil tumoral e das características clínicas de cada doente, assim como numa estratificação precisa do risco.

Este estudo é relevante e com bastante potencial de prosseguir no futuro, com dados de sobrevivência e padrões de metastização, dada a população de doentes com cancro da mama HER2 positivo e RH negativos ser habitualmente de mau prognóstico. No entanto, as conclusões devem ser retiradas com moderação devido à reduzida dimensão da amostra, que pode não ser representativa da população total, e às diferenças basais entre os grupos estudados que podem afetar os resultados.

Anexos I – Tabelas

Tabela I – Características demográficas e características clínicas basais das doentes em estudo, segundo o regime de tratamento.

	Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel e trastuzumab		Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel, trastuzumab e <u>pertuzumab</u>	
	N	%	N	%
N	21		60	
Idade (média)	51 (±9)		51 (±9)	
Classe etária				
<40	3	14%	7	12%
40-49	5	24%	17	28%
50-59	11	52%	24	40%
≥60	2	10%	12	20%
IMC (média)	26,35 (±5,73)		27,01 (±5,06)	
ECOG (estado de desempenho)				
0	19	90%	52	87%
1	2	10%	8	13%
Estadio Clínico				
IIA	1	5%	10	17%
IIB	2	10%	16	27%
IIIA	7	33%	20	33%
IIIB	8	38%	10	17%
IIIC	3	14%	4	7%
Inflamatório	6	29%	7	12%
Grau Histológico				
G1	0	0%	0	0%
G2	7	33%	11	18%
G3	13	62%	48	80%
Indeterminado	1	5%	1	2%
Estado dos Gânglios Linfáticos				
N0	4	19%	14	23%
N1	6	29%	32	53%
N2	8	38%	10	17%
N3	3	14%	4	7%
Tamanho do tumor				
T0	0	0%	1	2%
T1	1	5%	0	0%
T2	3	14%	33	55%
T3	7	33%	15	25%
T4	10	48%	11	18%

Tabela II – Outcomes clínicos e intervenções cirúrgicas segundo o regime de tratamento, nas doentes em estudo.

	Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel e trastuzumab (n=21)		Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel, trastuzumab e pertuzumab (n=60)	
	N	%	N	%
Intervenção Cirúrgica				
MP (conservativa)	4	19%	22	36,7%
MRM	17	81%	28	46,7%
MT	0	0%	10	16,7%
Intervenção Axilar				
EA	20	95%	36	60%
BGS	0	0%	22	37%
TAD	0	0%	1	1,7%
Gânglios linfáticos positivos na cirurgia				
0 gânglios, n(%)	12	57%	52	87%
1-3 gânglios, n(%)	8	38%	8	13%
4-9 gânglios, n (%)	1	5%	0	0%
≥10 gânglios, n (%)	0	0%	0	0%
Resposta Patoógica Completa				
ypT0/is ypN0	11	52%	41	68%
Mama	13	62%	43	72%
Axila	14	67%	53	88%
Estadio Patológico				
0	11	52%	41	68%
IA	3	14%	9	15%
IB	1	5%	2	3%
IIA	2	10%	4	7%
IIB	1	5%	1	2%
IIIA	2	10%	2	3%
IIIB	0	0%	1	2%
IIIC	1	5%	0	0%
Mortes	4	19%	2	3%

EA – Esvaziamento axilar; BGS – Biópsia do gânglio sentinela; TAD – Dissecção axilar direcionada

Tabela III – Eventos adversos/ dados de segurança segundo o protocolo de tratamento. Evolução da FEVE (fração de ejeção ventricular esquerda), reações de hipersensibilidade à perfusão e outros eventos adversos, nas doentes em estudo.

	Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel e trastuzumab (n=21)		Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel, trastuzumab e pertuzumab (n=60)	
	N	%	N	%
FEVE				
Basal (média)	66		65	
Após AC (média, variação)	64	-2%	63	-2%
Após Tratamento neoadjuvante (média, variação)	60	-4%	60	-3%
Última avaliação (média, variação)	58	-2%	58	-2%
Reações perfusão				
Dor torácica	0	0%	3	5%
Febre	0	0%	1	1,7%
Mau estar inespecífico	0	0%	1	1,7%
Náusea	0	0%	2	3,3%
Prurido	0	0%	1	1,7%
Sem reação	21	100%	50	83,3%
Tremor generalizado	0	0%	2	3,3%
Eventos adversos	Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel e trastuzumab (n=21)			
	N	%	Grau ≥3	% grau ≥3
Mucosite	7	33,3%	0	0%
Neutropenia	5	23,8%	0	0%
Leucopenia	6	28,6%	0	0%
Anemia	20	95,2%	0	0%
Trombocitopenia	1	4,8%	0	0%
ALT aumentada	4	19%	0	0%
Diarreia	8	38,1%	0	0%
Erupção cutânea	2	9,5%	0	0%
Vómitos	0	0%	0	0%
Náuseas	3	14,3%	0	0%
Astenia	3	14,3%	0	0%
Anorexia	0	0%	0	0%
Mialgias	0	0%	0	0%
Neuropatia	0	0%	0	0%
SPP*	3	14,3%	1	33,3%
NF**	0	0%	0	0%
Outros***	1	4,8%	0	0%
	Doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel, trastuzumab e pertuzumab (n=60)			
	N	%	Grau ≥3	% grau ≥3
Mucosite	41	68,3%	6	14,6%
Neutropenia	31	51,7%	16	51,6%
Leucopenia	31	51,7%	9	29%
Anemia	52	86,7%	3	5,8%
Trombocitopenia	7	11,7%	0	0%
ALT aumentada	18	30%	0	0%
Diarreia	27	45%	0	0%
Erupção cutânea	10	16,7%	0	0%
Vómitos	4	6,7%	0	0%
Náuseas	30	50%	0	0%
Astenia	24	40%	0	0%
Anorexia	7	11,7%	0	0%
Mialgias	41	68,3%	2	4,9%
Neuropatia	14	23,3%	0	0%
SPP*	8	13,3%	1	12,5%
NF**	9	15%	9	100%
Outros***	49	81,7%	0	0%

*Síndrome palmo-plantar

**Neutropenia Febril

***A categoria outros inclui onicólise, obstipação, lacrimejo, disgeusia, artralgias e cólicas.

Tabela IV – Doentes com eventos cardíacos associados ao tratamento, em diferentes fases do mesmo.

	AC-DH (n=21)			AC-DHP (n=60)		
	Após AC	Após Tratamento Neoadjuvante	Última Avaliação	Após AC	Após Tratamento Neoadjuvante	Última Avaliação
Declínio de $\geq 10\%$ da FEVE basal	3 (14,3%)	8 (38,1%)	10 (47,6%)	8 (13,3%)	13 (21,7%)	19 (31,7%)
FEVE < 50%	0 (0%)	1 (4,8%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	3 (5%)

Tabela V – Análise univariada – relação das variáveis basais com pCR (resposta patológica completa) como variável dependente.

Tabela 5. Análise univariada com todas as covariáveis basais com pCR como variável dependente

Variáveis demográficas e clínicas	valor p	OR	IC	
			lower	upper
Idade (anos)	0,401	1,022	0,972	1,075
Classe etária				
<40	1	1	1	1
40-49	0,052	0,173	0,022	0,887
50-59	0,486	0,545	0,074	2,640
≥60	0,052	0,173	0,022	0,887
IMC	0,625	0,979	0,897	1,067
ECOG (estado de desempenho)				
0	1	1	1	1
1	0,278	2,450	0,563	17,100
Estadio Clínico				
II	1	1	1	1
III	0,012	0,243	0,073	0,692
Grau Histológico				
G1	NR	NR	NR	NR
G2	1	1	1	1
G3	0,728	1,21	0,395	3,55
Indeterminado	0,762	0,636	0,023	17,900
Inflamatório				
sim	0,827	0,873	0,261	3,160
não	1	1	1	1
Estadio dos Gânglios Linfáticos				
N0	0,0237	6,000	1,530	40
N+	1	1	1	1
Intervenção Cirúrgica				
Mastectomia radical modificada	1	1	1	1
Mastectomia Total	0,479	1,710	0,414	8,71
Mastectomia Parcial	0,201	1,980	0,713	5,95
Regime				
AC-DH	1	1	1	1
AC-DHP	0,193	1,96	0,706	5,46

Tabela VI – Análise Multivariada – Fatores preditores de pCR (resposta patológica completa).

Tabela 6. Preditores de resposta patológica completa

	Resposta Patológica Completa ypT0/is ypN0		Resposta Patológica Completa na Mama	
	OR (95% CI)	valor p	OR (95% CI)	valor p
Regime				
AC-DH	1		1	
AC-DHP	1,460 (0,468-4,600)	0,509	1,270 (0,402-3,890)	0,681
Estadio Clínico				
II	1		1	
III	0,384 (0,100-1,320)	0,140	0,523 (0,138-1,790)	0,315
Estado dos Gânglios Linfáticos				
N0	4,020 (0,852-29,500)	0,107	3,270 (0,703-23,700)	0,167
N+	1		1	

Anexos II – Gráficos e Figuras

Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages

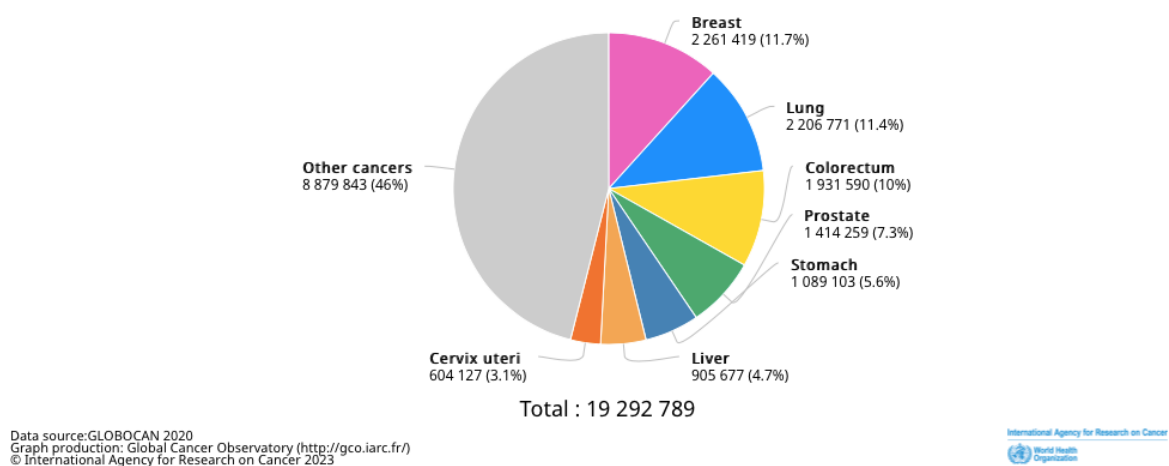


Figura 1 – Número estimado de novos casos (incidência) de diferentes câncros, em 2020, em ambos os sexos e em todas as idades, no mundo (GLOBOCAN 2020).

Estimated number of new cases in 2020, World, females, all ages

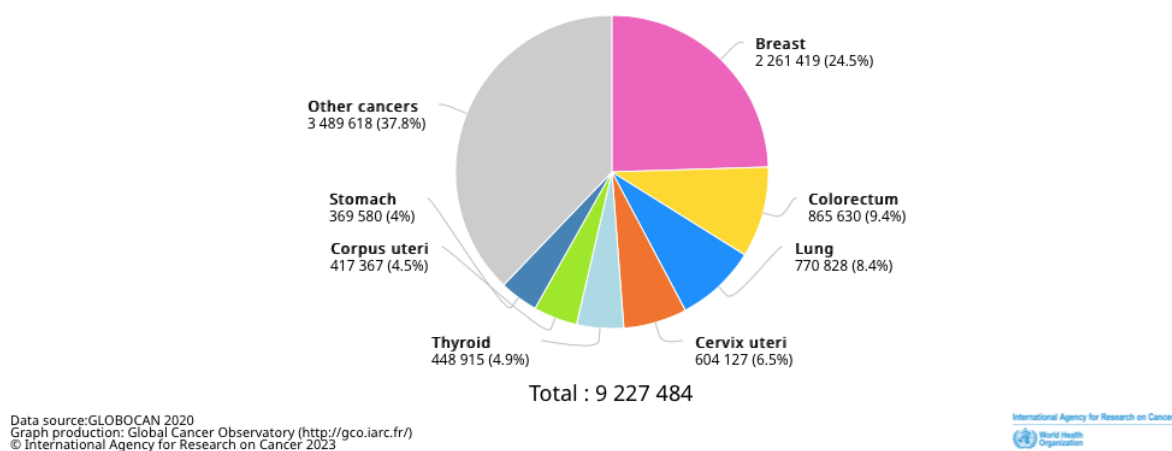


Figura 2 – Número estimado de novos casos (incidência) de cancro, em 2020, no sexo feminino, em todas as idades, no mundo (GLOBOCAN 2020).

Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, World, females, all ages

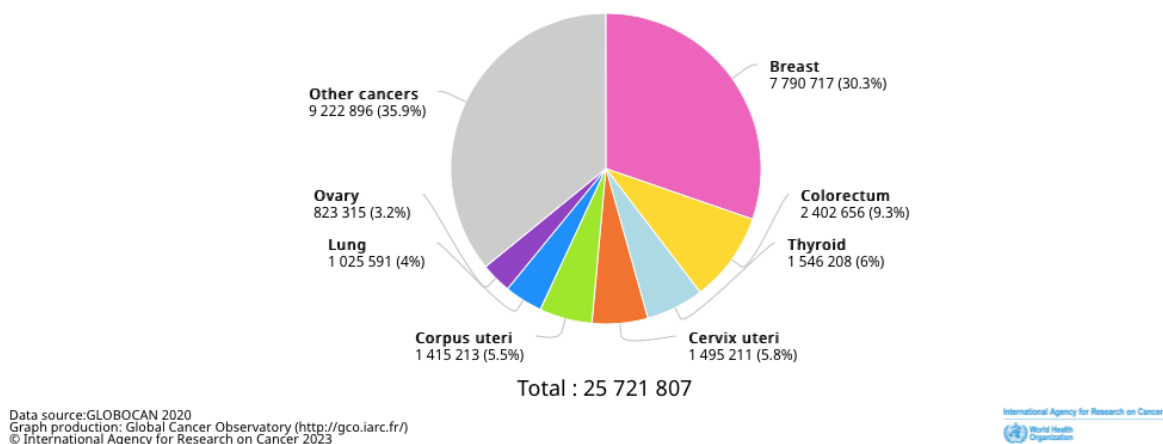


Figura 3 – Número estimado de casos prevalentes (5 anos), em 2020, no sexo feminino, em todas as idades, no mundo (GOBOCAN 2020).

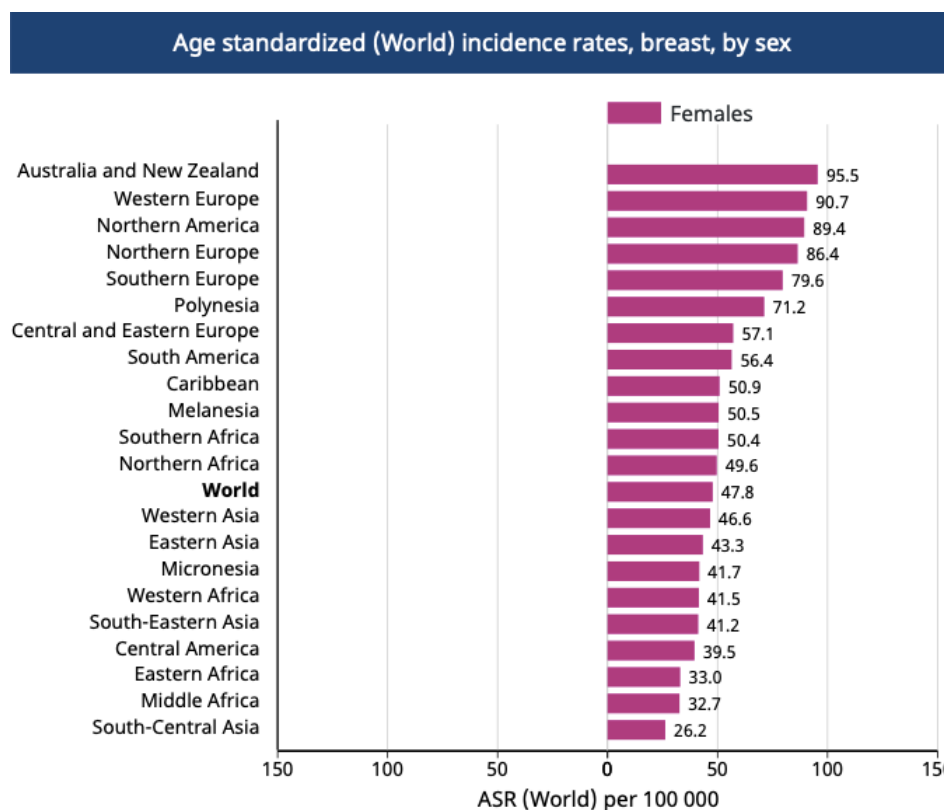


Figura 4 – Incidência de casos de cancro da mama no sexo feminino, em 2020, por regiões e no mundo (GLOBOCAN 2020).

Estimated number of new cases in 2020, breast, females, all ages

* Crude and age-standardized rates per 100 000

Population ‡	Number ‡	Uncertainty interval ‡	Crude Rate ‡	ASR (World) ‡	Cum. risk ‡
Very high HDI	1 017 459	[1010050.0-1024920.0]	128.7	75.6	11.99
High HDI	825 438	[821342.0-829554.0]	57.2	42.7	6.35
China	416 371	[388251.0-446528.0]	59.0	39.1	5.33
Medium HDI	307 658	[297473.0-318191.0]	27.1	27.8	4.68
India	178 361	[173600.0-183253.0]	26.9	25.8	4.32
Low HDI	109 572	[101016.0-118853.0]	22.2	36.1	5.67

Figura 5 – Número estimado de casos de cancro da mama em 2020 em mulheres, em todas as idades, segundo o índice de Desenvolvimento Humano (GLOBOCAN 2020).

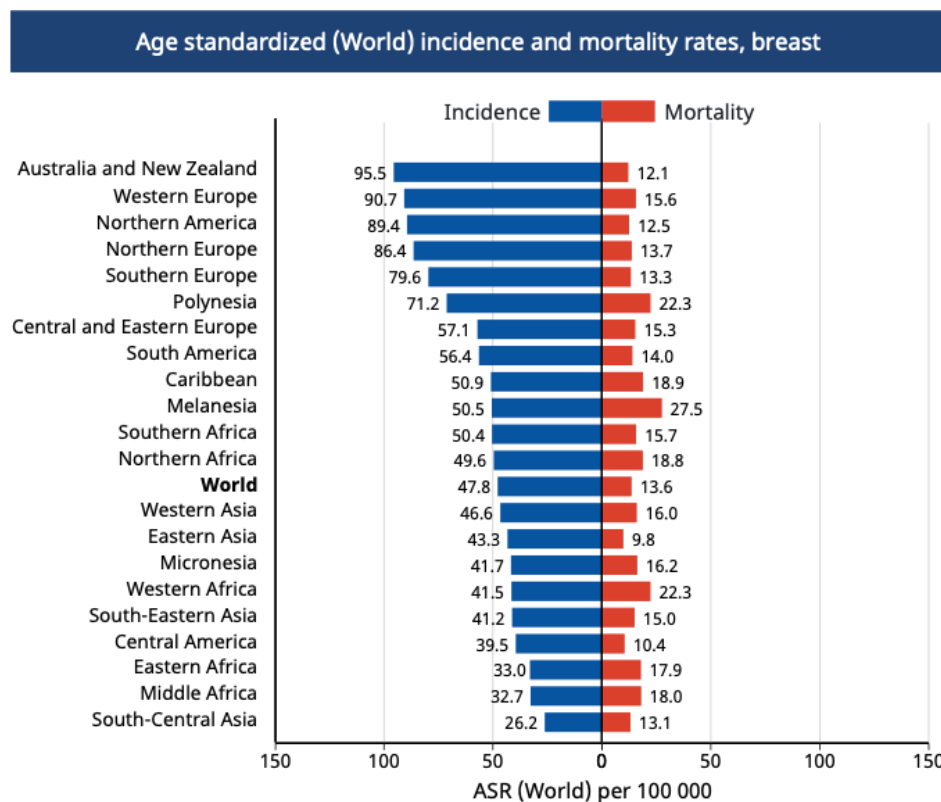
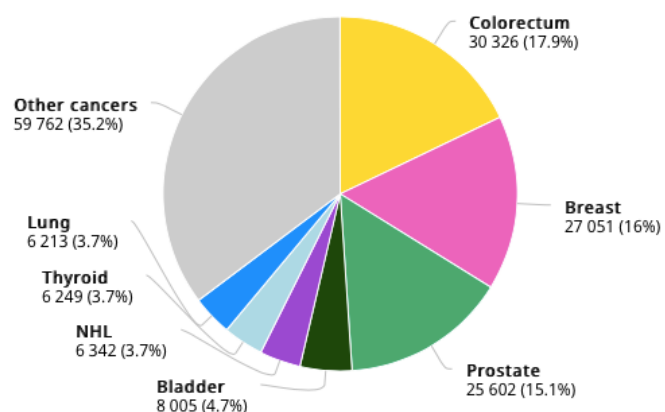


Figura 6 – Incidência e Mortalidade de cancro da mama, em 2020, em diferentes regiões e no mundo (GLOBOCAN 2020).

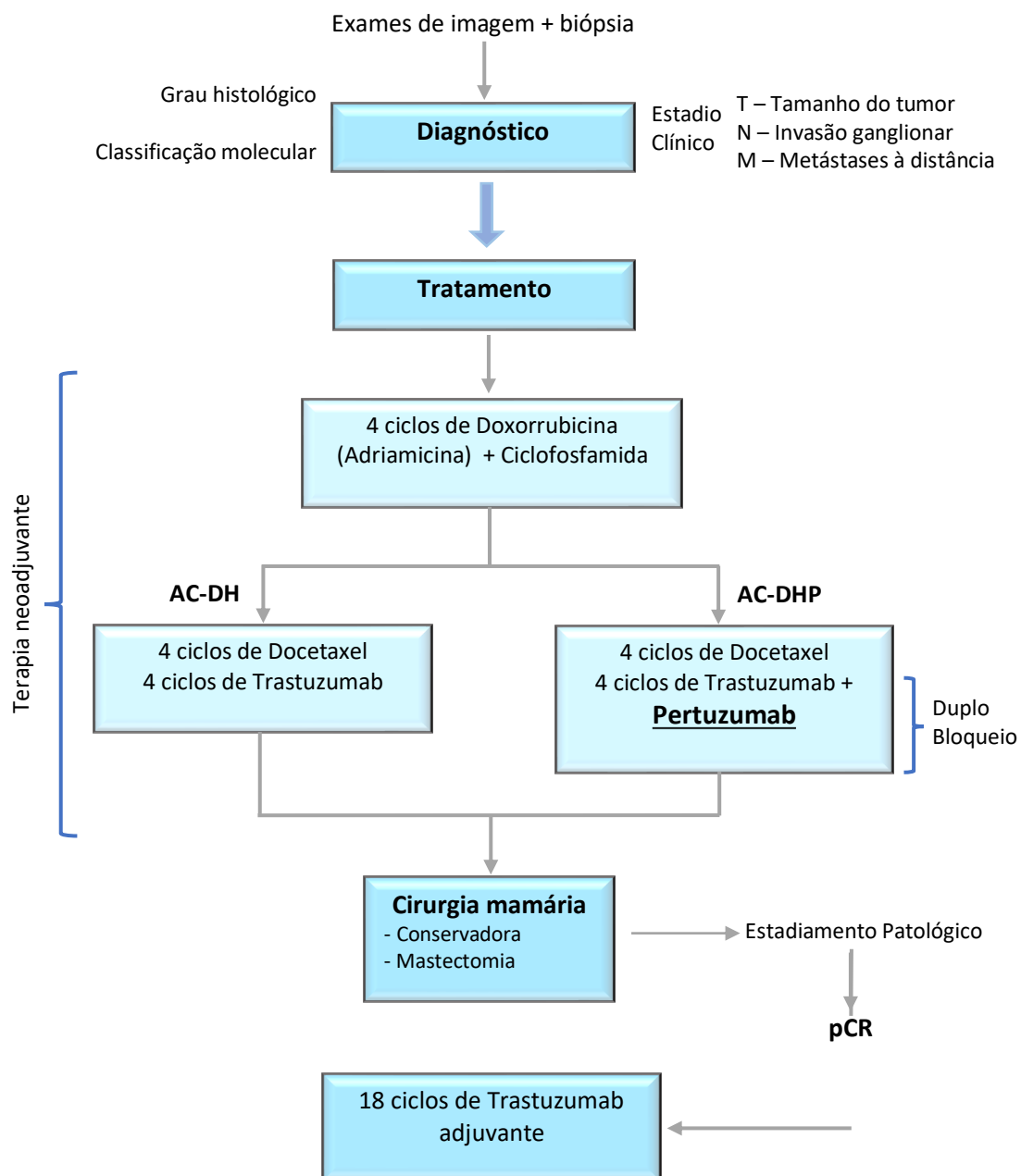
Estimated number of prevalent cases (5-year) in 2020, Portugal, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2020
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2023

International Agency for Research on Cancer
 World Health Organization

Figura 7 – Prevalência estimada (5 anos) em 2020 de diferentes cancros, em Portugal, em ambos os sexos, em todas as idades (GLOBOCAN 2020).



A:Doxorrubicina, C:Ciclofosfamida; DH:Docetaxel mais Herceptin (Trastuzumab); DHP: Docetaxel, Herceptin mais Pertuzumab.

Figura 8 – Esquema do fluxograma do diagnóstico e tratamento do cancro da mama HER2 positivo, incluindo o protocolo de quimioterapia a que cada grupo foi submetido.

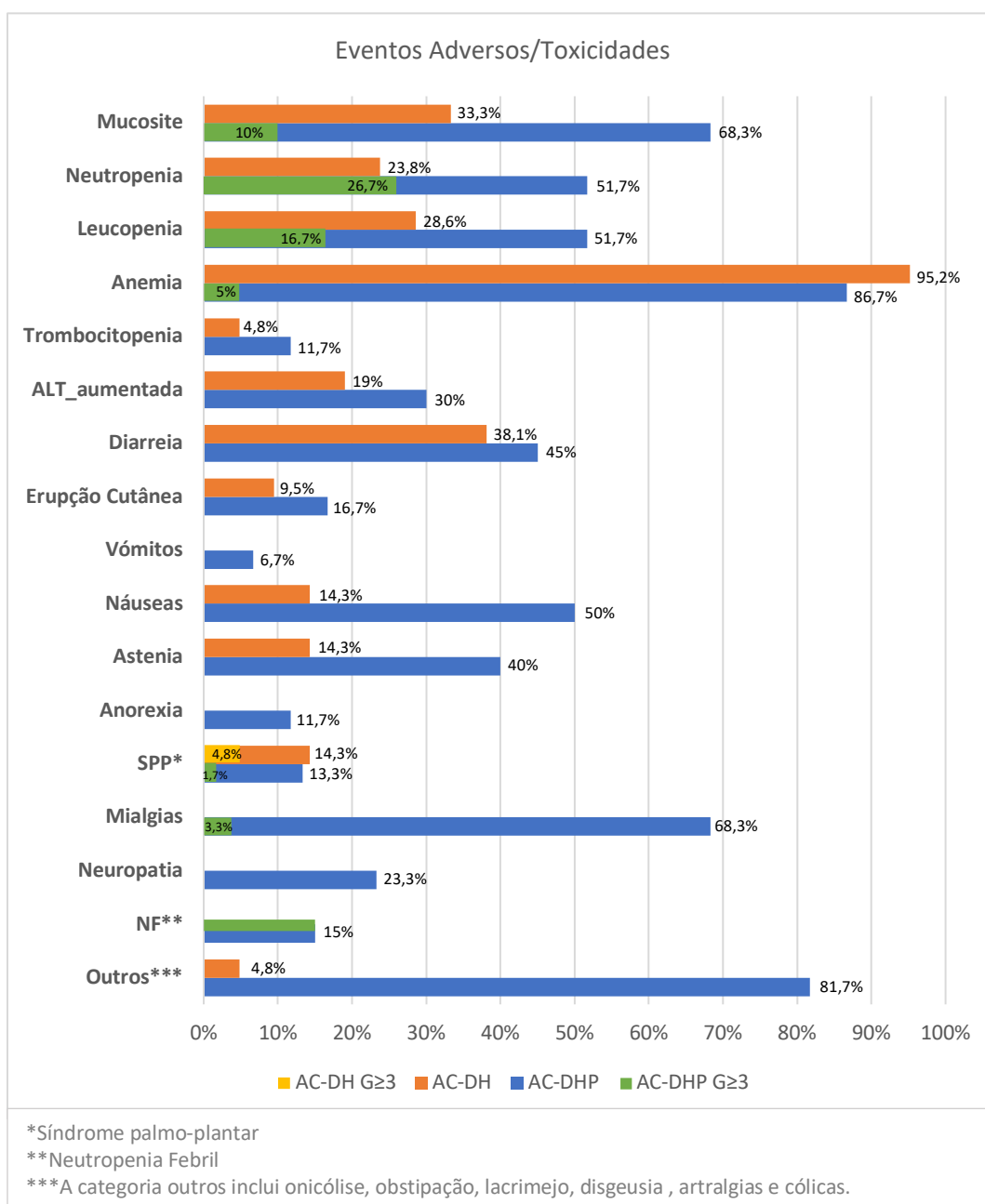


Figura 9 – Eventos adversos que foram relatados durante o tratamento neoadjuvante (todos os graus e frequência daqueles de grau igual ou superior a 3).

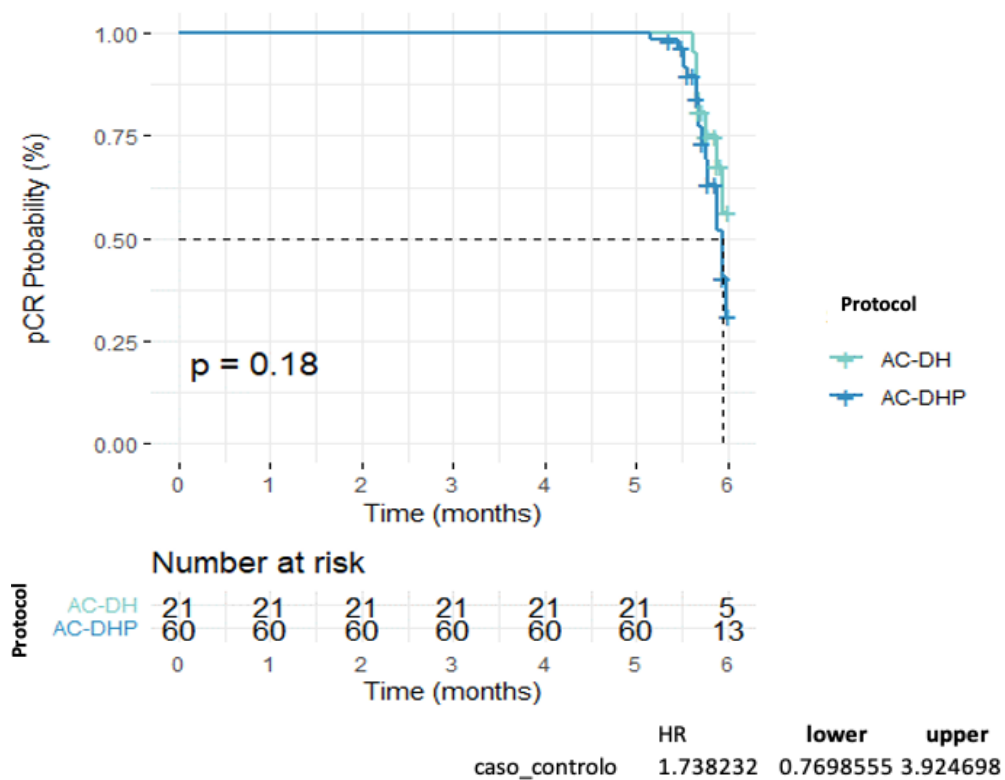


Figura 10 – Probabilidade de atingir pCR em função do tempo (Hazard Ratio).

Bibliografia

1. Age standardized (World) incidence rates, breast, all ages. Breast - Global Cancer Observatory. doi:10.8
2. Global Cancer Observatory. Cancer Today. Breast Cancer - incidence, prevalence and mortality. Published 2020. Accessed November 14, 2022. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/CAAC.21492
4. Internacional Agency for Research on Cancer. Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. Published online 2013. doi:10.1002/ijc.27711
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/CAAC.21660
6. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019;11:151-164. doi:10.2147/BCTT.S176070
7. IPO-Porto, ed. *GUIA DO UTENTE - INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO FG, EPE*. 17th ed. IPO-Porto; 2017.
8. United Nations. Human Development Index. Human Development Reports. Human Development Reports. Accessed April 12, 2023. <https://hdr.undp.org/data-center/human-development-index#/indicies/HDI>
9. Cancer Today. Accessed April 12, 2023. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=15&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0
10. What Are the Risk Factors for Breast Cancer? | Centers for Disease Control and Prevention. Accessed April 20, 2023. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm
11. Ferreira ML. Rastreio do cancro da mama vai começar aos 45 anos em Portugal | Saúde | PÚBLICO. Published May 11, 2023. Accessed May 16, 2023. <https://www.publico.pt/2023/05/11/sociedade/noticia/rastreio-cancro-mama-vai-comecar-45-anos-acabar-tarde-74-portugal-2049209>
12. Programa de Rastreio de Cancro da Mama - Rastreio e Diagnóstico Precoce : Liga Portuguesa Contra o Cancro. Accessed May 16, 2023. <https://www.ligacontracancro.pt/servicos/detalhe/url/programa-de-rastreio-de-cancro-da-mama/>
13. Cruz AI. Autoexame da mama: como se faz | Hospital da Luz. Published March 21, 2022. Accessed May 17, 2023. <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/autoexame-mama-como-se-faz>
14. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):412-424. doi:10.5306/WJCO.V5.I3.412
15. Ferreira A, Lopes AR, Rodrigues A, et al. *Cancro Mama*. IPO-Porto; 2018.
16. Breast Cancer Molecular Subtypes - City of Hope. REVIEWED ON FEBRUARY 18, 2022. Accessed May 16, 2023. <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/types/breast-cancer-molecular-types>
17. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer - UpToDate. Published 2022. Accessed May 16, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast->

- cancer?search=breast%20cancer%20subtypes&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references
18. Receptores ErbB. Descritores em Ciências da Saúde. Accessed April 21, 2023. <https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=55614>
 19. Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(4):575-588. doi:10.1007/S10555-016-9649-6
 20. Gerbin CS. Activation of ERBB Receptors. Nature Education. Published 2010. Accessed April 21, 2023. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/activation-of-erbb-receptors-14457210/>
 21. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet.* 2017;389(10087):2415-2429. doi:10.1016/S0140-6736(16)32417-5
 22. Abramson Cancer Center. HER2 Positive Breast Cancer | Penn Medicine. Published 2023. Accessed October 22, 2022. <https://www.pennmedicine.org/cancer/types-of-cancer/breast-cancer/types-of-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer>
 23. Montagna E, Colleoni M. Hormonal treatment combined with targeted therapies in endocrine-responsive and HER2-positive metastatic breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11. doi:10.1177/1758835919894105
 24. Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1116-1121. doi:10.1093/annonc/mdu133
 25. Ferraro E, Singh J, Patil S, et al. Incidence of brain metastases in patients with early HER2-positive breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab and pertuzumab. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):37. doi:10.1038/s41523-022-00380-7
 26. Couto M do R, Pinto D, Oliveira J, et al. PAPEL DO HER2/NEU SÉRICO COMO FATOR PREDITIVO E DE MONITORIZAÇÃO NO CANCRO DA MAMA Sob Terapêutica com Trastuzumab. *Acta Med Port.* 2011;24(1):005-016.
 27. Yamauchi H, Bleiweiss IJ. HER2 and predicting response to therapy in breast cancer - UpToDate. Published 2022. Accessed October 22, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/her2-and-predicting-response-to-therapy-in-breast-cancer>
 28. Menyhart O, Santarpia L, Gyorffy B. A Comprehensive Outline of Trastuzumab Resistance Biomarkers in HER2 Overexpressing Breast Cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2015;15(8):665-683. doi:10.2174/156800961508151001101742
 29. Moasser MM, Krop IE, Diller H, Ave B. The Evolving Landscape of HER2 Targeting in Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1154-1161. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2286
 30. Stocker A, Hilbers ML, Gauthier C, et al. HER2/CEP17 Ratios and Clinical Outcome in HER2-Positive Early Breast Cancer Undergoing Trastuzumab-Containing Therapy. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159176. doi:10.1371/journal.pone.0159176
 31. Davies V, Voutsadakis IA. Amplification of Chromosome 17 Centromere (CEP17) in Breast Cancer Patients with a Result of HER2 2± by Immunohistochemistry. *Cancer Invest.* 2020;38(2):94-101. doi:10.1080/07357907.2020.1720223
 32. Liu Y, Wu S, Shi X, Mao F, Zeng X. Breast Cancer With a HER2 IHC2+ and FISH HER2/CEP17 Ratio ≥2.0 and an Average HER2 Gene Copy Number <4.0 per Tumor Cell: HER2 mRNA Overexpression Is a Rare Event. *Front Oncol.* 2020;10:985. doi:10.3389/FONC.2020.00985
 33. Wolff AC, Hammond EHM, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/ college of American pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122. doi:10.1200/JCO.2018.77.8738
 34. FDA Approves First Targeted Drug To Treat HER2-Low Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) | Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Published August 2022. Accessed October 23, 2022. <https://www.mskcc.org/news/trastuzumab-deruxtecan-t-dxd-treating-her2-low-breast-cancer>
 35. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front Mol Biosci.* 2022;9:834651. doi:10.3389/FMOLB.2022.834651/FULL

36. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1151-1161. doi:10.1016/S1470-2045(21)00301-6
37. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2-low breast cancer | FDA. Published 2022. Accessed April 22, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-her2-low-breast-cancer>
38. Singh JC, Lichtman SM. Targeted Agents for HER2-Positive Breast Cancer: Optimal Use in Older Patients. *Drugs Aging.* 2021;38(10):829-844. doi:10.1007/S40266-021-00889-9
39. Tarantino P, Morganti S, Curigliano G. Targeting HER2 in breast cancer: new drugs and paradigms on the horizon. *Explor Target Antitumor Ther.* 2021;2(2):139-155. doi:10.37349/ETAT.2021.00037
40. Mezni E, Vicier C, Guerin M, Sabatier R, Bertucci F, Gonçalves A. New Therapeutics in HER2-Positive Advanced Breast Cancer: Towards a Change in Clinical Practices? *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1-26. doi:10.3390/CANCERS12061573
41. Engel RH, Kaklamani VG. HER2-positive breast cancer: Current and future treatment strategies. *Drugs.* 2007;67(9):1329-1341. doi:10.2165/00003495-200767090-00006/FIGURES/TAB2
42. Ali S, Hendry J, Le D, et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab in women with HER2-positive T1a or bNOMO breast cancer: a population-based cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-8. doi:10.1038/s41598-022-05209-8
43. Eiermann W, behalf of the International Herceptin Study Group on. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: Pivotal trial data. *Ann Oncol.* 2001;12(1):S57-S62. doi:10.1093/annonc/12.suppl_1.S57
44. 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):1195-1205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
45. Yang J, Ju J, Guo L, et al. Prediction of HER2-positive breast cancer recurrence and metastasis risk from histopathological images and clinical information via multimodal deep learning. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:333-342. doi:10.1016/J.CSBJ.2021.12.028
46. Vivekanandhan S, Knutson KL. Resistance to Trastuzumab. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):5115. doi:10.3390/cancers14205115
47. Perez EA, Thompson EA, Ballman K V., et al. Genomic Analysis Reveals That Immune Function Genes Are Strongly Linked to Clinical Outcome in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):701-708. doi:10.1200/JCO.2014.57.6298
48. Zhang X, Leng J, Zhou Y, et al. Efficacy and Safety of Anti-HER2 Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patient: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:3183. doi:10.3389/FONC.2021.731210/BIBTEX
49. Yu S, Liu Q, Han X, et al. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6(1):1-15. doi:10.1186/S40164-017-0091-4
50. Sikov WM. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer - UpToDate. Published 2023. Accessed October 23, 2022. https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?topicRef=780&source=see_link#H3659552426
51. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Guidance for Industry - FDA. Published 2020. Accessed May 17, 2023. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pathological-complete-response-neoadjuvant-treatment-high-risk-early-stage-breast-cancer-use>
52. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast

- cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
53. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791-800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7
 54. 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):2278-2284. doi:10.1093/annonc/mdt182
 55. Todd L, Balingit A. Neoadjuvant chemotherapy: Benefits, side effects, and drugs. Published July 2021. Accessed May 17, 2023. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/neoadjuvant-chemotherapy#what-is-it>
 56. Cronin PA, Gemignani ML. Breast diseases. In: *Clinical Gynecologic Oncology*. 9th ed. Elsevier Inc.; 2018:320-352.e6. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40067-1.00014-0>
 57. Dwyer M, Kumar R. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer NCCN.Org NCCN Guidelines for Patients® Available at Wwww.Nccn.Org/Patients.*; 2023. <https://www.nccn.org>
 58. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
 59. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1448-1457. doi:10.1200/JCO.20.01204
 60. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131. doi:10.1056/NEJMOA1703643
 61. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0
 62. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109-119. doi:10.1056/NEJMOA1113216/SUPPL_FILE/NEJMOA1113216_DISCLOSURES.PDF
 63. FDA Approves Perjeta (pertuzumab) for People With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Published 2012. Accessed April 23, 2023. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-perjeta-pertuzumab-her2-positive-metastatic-breast-cancer-3313.html>
 64. FDA Approves Perjeta for Neoadjuvant Breast Cancer Treatment. Published 2013. Accessed April 23, 2023. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-perjeta-neoadjuvant-breast-cancer-3915.html>
 65. CHMP - EMA. CHMP summary of positive opinion for Perjeta (HER2-positive metastatic). Published online 2012. Accessed April 23, 2023. www.ema.europa.eu
 66. CHMP - EMA. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Perjeta (Neoadjuvant Treatment). Published online 2015. Accessed April 23, 2023. www.ema.europa.eu/contact
 67. CHMP - EMA. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Perjeta (Adjuvant Treatment). Published online 2018. Accessed April 23, 2023. www.ema.europa.eu/contact
 68. FDA Approves Genentech's Perjeta (Pertuzumab) for Adjuvant Treatment of Specific Type of Early Breast Cancer. Published 2017. Accessed April 23, 2023. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-genentech-s-perjeta-pertuzumab-adjuvant-specific-type-early-breast-cancer-4672.html>
 69. Morgan J. Cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents - UpToDate. Published 2022. Accessed May 17, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-trastuzumab-and-other-her2-targeted->

- agents?search=her%20%20positive%20treatment&source=search_result&selectedTitle=9~101&usage_type=default&display_rank=9#H14452747
70. CHMP - EMA. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - PERJETA.
 71. fda, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - PERJETA. Accessed May 17, 2023. www.fda.gov/medwatch.
 72. Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-15. doi:10.1186/S12885-019-6132-0/FIGURES/5
 73. Ishii K, Morii N, Yamashiro H. Pertuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: an evidence-based review of its safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid*. 2019;14:51-70. doi:10.2147/CE.S217848
 74. 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. doi:10.3390/CANCERS14112596/S1
 75. He X, Dai X, Ji J, Liu H, Shi G, Yeung SCJ. Nine-Year Median Follow-up of Cardiotoxicity and Efficacy of Trastuzumab Concurrently With Anthracycline-Based and Anthracycline-Free Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(1):e80-e90. doi:10.1016/J.CLBC.2021.05.008
 76. Vieira C, Borges A, Pereira FF, et al. Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Docetaxel in the Neoadjuvant Treatment for HER2-Positive Breast Cancer. *J Immunother Precis Oncol*. 2023;6(1):1-9. doi:10.36401/JIPO-22-12
 77. Dieci MV, Vernaci G, Guarneri V. Escalation and de-escalation in HER2 positive early breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(1):35-42. doi:10.1097/CCO.0000000000000492
 78. Outcomes Research Lab - IPO-PORTO. Accessed May 16, 2023. <https://ipoporto.pt/servico-apoio/outcomes-research-lab/>
 79. Healthcare Outcomes Research Centre - Royal College of Surgeons in Ireland. Accessed May 16, 2023. <https://www.rcsi.com/dublin/about/faculty-of-medicine-and-health-sciences/school-of-population-health/healthcare-outcomes-research-centre>
 80. Outcomes Research | AMCP.org. Published 2019. Accessed May 16, 2023. <https://www.amcp.org/about/managed-care-pharmacy-101/concepts-managed-care-pharmacy/outcomes-research>
 81. Malone DC, Brown M, Hurwitz JT, Peters L, Graff JS. Real-World Evidence: Useful in the Real World of US Payer Decision Making? How? When? And What Studies? *Value Health*. 2018;21(3):326-333. doi:10.1016/J.JVAL.2017.08.3013
 82. FDA. Real-World Evidence | FDA. Accessed May 17, 2023. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
 83. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-2297. doi:10.1056/NEJMSB1609216/SUPPL_FILE/NEJMSB1609216_DISCLOSURES.PDF
 84. González-Santiago S, Saura C, Ciruelos E, et al. Real-world effectiveness of dual HER2 blockade with pertuzumab and trastuzumab for neoadjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (The NEOPETRA Study). *Breast Cancer Res Treat*. 2020;184(2):469-479. doi:10.1007/S10549-020-05866-1/METRICS
 85. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018;29(3):646-653. doi:10.1093/ANNONC/MDX773
 86. Silva LCFF, Arruda LSM de, Cruz FJSM, David Filho WJ, Trufelli DC, Del Giglio A. Hormone receptor-negative as a predictive factor for pathologic complete response to neoadjuvant therapy in breast cancer. *Einstein*. 2019;17(1):eAO3434. doi:10.31744/einstein_journal/2019AO3434

87. 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):164-172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8
88. Pennisi A, Kieber-Emmons T, Makhoul I, Hutchins L. Relevance of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016;10:103-106. doi:10.4137/BCBCR.S33163
89. Hamy-Petit AS, Belin L, Bonsang-Kitzis H, et al. Pathological complete response and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancers before and after trastuzumab era: results from a real-life cohort. *Br J Cancer*. 2016;114(1):44-52. doi:10.1038/BJC.2015.426
90. Laakmann E, Witzel I, Fasching PA, et al. Development of central nervous system metastases as a first site of metastatic disease in breast cancer patients treated in the neoadjuvant trials GeparQuinto and GeparSixto. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):1-8. doi:10.1186/S13058-019-1144-X/TABLES/3
91. Krawczyk N, Fehm T, Ruckhaeberle E, et al. Post-Neoadjuvant Treatment in HER2-Positive Breast Cancer: Escalation and De-Escalation Strategies. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12):3000. doi:10.3390/CANCERS14123002
92. 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):617-628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
93. Barot S V., Roesch E, Abraham J. Optimizing adjuvant and post-neoadjuvant therapy in HER2-positive early breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(12):1289-1299. doi:10.1080/14737140.2022.2146580
94. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: Results from the national cancer database. *J Am Coll Surg*. 2015;220(6):1063-1069. doi:10.1016/J.JAMCOLLSURG.2015.02.011
95. Denlinger CS, Carlson RW, Are M, et al. Survivorship: Introduction and Definition: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(1):34-45. doi:10.6004/JNCCN.2014.0005
96. Shapiro CL. Cancer Survivorship. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2438-2450. doi:10.1056/NEJMra1712502
97. Duijts SFA, Spelten ER. Cancer Survivorship Issues: Dissemination and Translation of Evidence-Based Knowledge. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5794. doi:10.3390/CANCERS13225794
98. Zhang L, Wang Y, Meng W, Zhao W, Tong Z. Cardiac safety analysis of anti-HER2-targeted therapy in early breast cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):1-11. doi:10.1038/s41598-022-18342-1
99. Courant A. HFpEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - Cardiology Advisor. Published November 18, 2022. Accessed May 7, 2023. <https://www.thecardiologyadvisor.com/ddi/hfpef-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction/>
100. de Azambuja E, Agostinetti E, Procter M, et al. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial. *ESMO Open*. 2023;8(1):100772. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100772
101. Afonso N, Cortes P, Cardoso F, et al. Tratamento do Cancro da Mama HER2-Positivo: Posicionamento de um Painel de Peritos - Guidelines. *Revista Portuguesa de Oncologia*. Published online 2021.
102. Shao Z, Pang D, Yang H, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):e193692. doi:10.1001/JAMAONCOL.2019.3692
103. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115-126. doi:10.1016/S1470-2045(17)30716-7
104. Nazha B, Yang JCH, Owonikoko TK. Benefits and limitations of real-world evidence: lessons from EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2020;17(8):965-977. doi:10.2217/FON-2020-0951

105. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res.* 2021;12(3):171-174. doi:10.4103/PICR.PICR_62_21
106. Rinde M. Novel Agents May Challenge Standard Therapy in Advanced HER2+ Breast Cancer. *Targeted Oncology.* Published 2019. Accessed May 7, 2023. <https://www.targetedonc.com/view/novel-agents-may-challenge-standard-therapy-in-advanced-her2-breast-cancer>
107. Oh DY, Chung HC, Im YH, et al. ZW25, an anti-HER2 bispecific antibody, plus chemotherapy with/without tislelizumab as first-line treatment for patients with advanced HER2-positive breast cancer or gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: A phase 1B/2 trial-in-progress. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_suppl):TPS3145-TPS3145. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_SUPPL.TPS3145
108. Matusz-Fisher A, Tan AR. Combination of HER2-targeted agents with immune checkpoint inhibitors in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;22(3):385-395. doi:10.1080/14712598.2021.1981284
109. Zhao F, Huo X, Wang M, et al. Comparing Biomarkers for Predicting Pathological Responses to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:4449. doi:10.3389/FONC.2021.731148/BIBTEX
110. Waks AG, Desai N V., Li T, et al. Abstract PD3-05: The DAPHNE trial: A feasibility study of chemotherapy de-escalation based on response to neoadjuvant paclitaxel-HP (THP) in HER2-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2021;81. doi:<https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PD3-05>
111. 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-HER2+/HR-): survival outcomes from a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):625-635. doi:10.1016/S1470-2045(22)00159-0
112. Graeser M, Gluz O, Biehl C, et al. Impact of RNA Signatures on pCR and Survival after 12-Week Neoadjuvant Pertuzumab plus Trastuzumab with or without Paclitaxel in the WSG-ADAPT HER2+/HR- Trial. *Clin Cancer Res.* 2023;29(4):805-814. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-1587

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

