

Título: Tumores de Mama HER2 Positivos Infracentimétricos – Revisão da Literatura

Autores: Danilo da Fonseca Reis Silva¹, Ines Vaz Luis², Joana Ribeiro³

1. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP– Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil
2. Dana-Farber Cancer Institute, Boston, EUA
3. Breast Unit, Champalimaud Cancer Centre, Portugal

Autor correspondente:

Ines Vaz Luis, MD;

Dana-Farber Cancer Institute

450 Brookline Ave, Y12

02215 Boston, MA, USA

Phone: + 6176323732

Fax: 6176321930

Email: InesV_Luis@dfci.harvard.edu.

Todos os autores concordam com a publicação do artigo e declaram que não há conflito de interesses de qualquer natureza.

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente no mundo em mulheres. Após a disseminação dos programas de rastreamento populacional cerca de metade dos casos de câncer de mama não metastática são diagnosticados em estágio I. Dentro dos tumores diagnosticados menores ou iguais a 1 cm - T1ab - 10-15% são HER2 positivos. Estes tumores tem globalmente excelente prognóstico, porém o tratamento com quimioterapia e/ou terapia alvo pode trazer benefício adicional em casos selecionados. Neste artigo, faremos uma revisão dos estudos focados em tumores de mama HER2 positivos infracentimétricos com informação prognóstica e de impacto terapêutico.

1.0 Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente no mundo em mulheres, representando aproximadamente 25,2% dos novos casos de câncer(1). Dados do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) apontam que aproximadamente 12,5% das mulheres americanas terão este diagnóstico ao longo de suas vidas(2). Nas últimas décadas, houve um aumento da proporção de casos diagnosticados em estádios mais precoces, de forma que tumores em estágio I representam atualmente cerca de metade dos casos de doença não metastática(3). Entre 1990 e 1998, houve um aumento de 15% na incidência de tumores T1 (0 a 2 cm) nos Estados Unidos de acordo com o SEER (de 143.5 a 163.5 por 100.000)(4), o que é atribuído principalmente a detecção de tumores não palpáveis através da disseminação de programas populacionais de rastreamento com mamografia(3, 4).

A hiperexpressão de HER2 (HER2+) é encontrada em cerca de 20% dos tumores de mama e está associada a pior sobrevida, especialmente na população com linfonodos positivos(5-7).Dentre os tumores diagnosticados menores ou iguais a 1 cm- T1ab, apenas 10-15% são HER2 positivos(8-10), o que pode ser reflexo da maior agressividade destes tumores, frequentemente diagnosticados em estágio mais avançados.

Globalmente, considera-se que as doentes com câncer de mama inferior a 1 cm têm bom prognóstico, no entanto até recentemente a maioria das séries não continham informação relativamente ao status do HER2 e os ensaios clínicos realizados neste subgrupo (HER2+) excluíram estas doentes(11-15). Neste artigo, faremos uma revisão dos estudos retrospectivos, meta-análises e prospectivos com informação relativamente ao prognóstico e impacto terapêutico.

2.0 Carcinoma de mama T1ab HER2+: Informação Prognóstica

Pacientes com câncer de mama T1ab sem linfonodos comprometidos geralmente têm um excelente prognóstico, apresentando uma sobrevida livre de câncer de mama em 10 anos superior a 95%(16-18). No entanto, nem todos os estudos foram consistentes em termos de expectativas de sobrevida reportadas (19-21). A discrepância observada provavelmente correlaciona-se com limitações e heterogeneidade intrínsecas aos estudos que avaliaram esta questão nomeadamente: heterogeneidade das terapias sistêmicas adjuvantes utilizadas, diferentes técnicas e definição de status de HER2, amostras reduzidas e diferentes metodologias utilizadas (por exemplo, a maioria dos estudos utilizaram diferentes métricas de sobrevida sendo que alguns reportaram sobrevida livre de doença (SLD), outros sobrevida livre de recorrência (SLR) – similar à SLD, porém excluindo novos primários seja da mama contralateral seja de outro sítio –,

outros sobrevida de câncer de mama específica (SLCM), outros SLD à distância (SLDD). (Tabela 1)(8, 9, 20-24).

Um dos primeiros estudos que analisou o prognóstico de tumores infracentimétricos avaliou uma população de 242 pacientes com tumores de mama linfonodos negativos, dos quais 46 (19%) eram tumores T1ab HER2+. A SLR em 2 anos foi de 94% vs 83% em tumores HER2- e HER2+, respectivamente ($p < 0,05$). Neste estudo, para a população de tumores infracentimétricos, o status HER2+ foi uma variável prognóstica independente para tempo para recorrência e morte por doença com um risco relativo de 4,6 (IC 95% 1,0-20,6) e 11,1 (IC 95% 1,0-122,8) respectivamente(23). Da mesma forma, em 2003, um trabalho de um grupo Finlandês incluiu 852 pacientes estágio I – 36,7% desses, T1ab-, demonstrando um risco relativo de 2,6 em DSLD em 9 anos para os tumores HER2+ quando comparados com tumores HER2- (89% vs 73% , IC 95% 1,1-6,2; $p < 0,01$)(21). Chia et al analisaram 2026 pacientes com câncer de mama linfonodos negativos, dos quais 10,2% HER2+. Nesta coorte, a SLR em 10 anos foi inferior para os tumores HER2+ em relação aos tumores HER2-, com significância estatística. (65,9% vs 75,5%, respectivamente, $p=0.01$). O número de tumores HER2+ infracentimétricos nesta coorte foi pequeno ($n= 21$), entretanto. Em 2009, Gonzalez et al publicou série retrospectiva de casos do MD Anderson Cancer Center que incluiu 965 pacientes com tumores T1ab tratadas na instituição no período de 1990 a 2002. Nenhuma doente recebeu tratamento com quimioterapia adjuvante ou trastuzumabe. Neste trabalho, o status HER2+ também se correlacionou fortemente com piora na SLR em 5 anos (77,1% vs 93,7% $p < 0,001$)(9). Neste estudo também foi apresentado um coorte de validação com 350 tumores do Institute Jules Bordet e GH Leoben que também demonstrou menor SLR em 5 anos para o grupo de tumores HER2+ (87% vs 97%)(9). No final do mesmo ano, Curigliano e colaboradores publicaram série de 2130 pacientes – 150 (7%) com HER2+ - com câncer de mama T1ab a fim de avaliar o papel prognóstico do status HER2 em tumores pequenos(25). Após seguimento de 4,6 anos, a hiperexpressão do HER2 foi associada com um risco relativo de 2.4 (IC 95%, 0.9 – 6.5; $p 0,09$) para SLD em 5 anos. Recentemente Vaz-Luis et al, numa série com mais de 4000 doentes com tumores T1a,bN0, 520 com doença HER2+, a DSLD aos 5 anos para doentes com tumores não tratados com quimioterapia ou trastuzumabe não excedeu os 7%(10). Fehrenbacher et al avaliaram 234 doentes com tumores HER2+ T1ab diagnosticados entre 2000 e 2006, dentre aquelas pacientes não tratadas com QT ou trastuzumabe ($n=171$), o prognóstico foi, em geral, excelente, com taxas de recorrências em todos os subgrupos menores do que 10% em 5 anos (22). A tabela 1 e 2 resumem as estimativas de sobrevida nos diferentes estudos.

2.1 Impacto dos Receptores Hormonais no Prognóstico de Tumores T1ab HER2+

O impacto dos receptores hormonais (RH) na população HER2+ ainda não está completamente esclarecido. Na série do NCCN, os tumores T1b com RH negativos apresentaram ISLD em 5 anos de 68% (IC 95% 40-86%) vs 86% (IC 95% 76-92%) para tumores T1b RH positivos em doentes que não foram tratados com quimioterapia e trastuzumabe(10). Nesta mesma série as estimativas de DSLD foram semelhantes nos dois grupos, sendo de 94% (IC 95%, 63-99%) para doentes com tumores T1b com RH negativos não tratados com quimioterapia/trastuzumabe e 94% (IC 95% 86-98%) para os doentes com RH positivos. Ressaltam-se os intervalos de confiança alargados. Na coorte de Chia et al, entre 117 pacientes estágio I HER2+ reportados, o subgrupo de RH positivos apresentou maior SLR em 10 anos (77,5% vs 68,3%)(8). A série publicada por Fehrenbacher englobou uma população de 234 pacientes dos quais 73,1% não receberam QT ou trastuzumabe. Os 138 (59%) pacientes com RH positivos não tratados tiveram uma intervalo livre de recorrência (ILR) semelhante aos 96 (41%) com RH negativos (94,9% vs 95,1% , respectivamente). No entanto, 116 (50%) pacientes eram pacientes com tumores T1a e tiveram excelente prognóstico, o que pode ter tornado a diferença entre os subgrupos indetectável. Além disso, o ILR para o subgrupo de RH negativos, quando analisados os tratados e não tratados, foi numericamente inferior (92,9% vs 95%) (22). Globalmente estes dados indicam que o status hormonal pode ter um papel prognóstico nos tumores HER2+ infracentimétricos, com algumas séries a indicar desfechos desfavoráveis entre os doentes com RH negativos aos 5 anos.

2.2 Impacto do Tamanho no Prognóstico de Tumores T1ab HER2+

No artigo referido anteriormente publicado por Fehrenbacher, o intervalo livre de recorrência invasiva (recorrências invasivas à distância ou locorregionais, excluindo novos primários seja da mama contralateral seja de outro sítio ou mortes por causas não relacionadas ao tumor de mama) em 5 anos foi de 97% (IC 95%, 90,9% a 99,0%), 91,9% (IC 95%, 81,5% a 96,6%) e 89,4%(IC 95%, 70,6% a 96,5%) para os tumores T1a, T1b, T1b=1cm , respectivamente(22). Esses dados são compatíveis com o achado de Verscraegen et al que reportaram uma relação linear logarítmica entre tamanho tumoral e morte por câncer de mama, especialmente em tumores pequenos(26). A série de Vaz-luis et AL também sugeriu que o tamanho tumoral pode influenciar o risco de recorrência (10).

3.0 Impacto do Tratamento com Quimioterapia e/ou Trastuzumabe nos Desfechos de Tumores T1ab HER2+

Dados provenientes de estudos retrospectivos parecem demonstrar benefício da terapia adjuvante baseada em trastuzumabe nesta população. A série do NCCN

avaliou estimativas de sobrevida em grupos tratados e não tratados com quimioterapia e trastuzumabe. Apesar de o desenho do estudo não permitir comparações formais entre os grupos, os doentes com tumores T1a que receberam tratamento (quimioterapia e/ou trastuzumabe), tiveram valores de SLD invasiva em 5 anos de 89-100% e de DSLD de 100%. Para os tumores T1b a SLD invasiva foi de 90-94% e a DSLD de 94-96% para os doentes tratados versus SLD invasiva aos 5 anos de 68-86% e DSLD de 94% para os doentes não tratados (10). (Tabela 2)

Estudo unicêntrico do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center reportou 3 anos de DSLD de 97% (IC 95%, 92-100%) num grupo de 45 doentes não tratados com trastuzumabe e de 100% num grupo de 54 doentes tratados com trastuzumab (27, 28).

Além disso, outro estudo retrospectivo do Instituto Curie (Paris, França), incluiu 97 doentes com tumores menores ou iguais a 1 cm entre 2002 e 2008, todos sem linfonodos acometidos. O tratamento adjuvante com terapia baseada em trastuzumabe foi realizado para os pacientes considerados como perfil de alto risco – receptores hormonais negativos, alto grau, alto índice mitótico, segundo os critérios institucionais. Dos 97 pacientes T1abN0 HER2+, 41 (42%) receberam trastuzumabe e 93% destes também quimioterapia. Nenhum dos doentes tratados com terapia antiHER2 teve recorrência, existindo 9% (5/56 – 4 das recorrências no subgrupo de receptores hormonais negativos) dos que não receberam adjuvância com trastuzumabe com recidiva da doença ($p=0,11$)(29).

Meta-análise apresentada no ASCO Annual Meeting 2014 foi conduzida para estimar OS e SLD da adição de trastuzumabe adjuvante em tumores ≤ 2 cm, independente do status linfonodal, nos 5 ensaios clínicos randomizados publicados entre 2004 e 2013. Das 11200 doentes randomizadas nestes 5 estudos, 4220 preenchem os critérios do tamanho tumoral (2588 randomizadas para receber trastuzumabe e 1632 para o braço sem a droga). A maior parte da população do estudo era composta por tumores T1c e linfonodos comprometidos. Foram analisadas duas coortes de acordo com o status dos RH. As duas coortes apresentaram redução do risco relativo (HR) de 30% (HR=0.7, IC 95% 0.58-0.85) para o grupo do trastuzumabe. A coorte de pacientes com RH positivos apresentou recorrência cumulativa em 8 anos 7% menor para o braço tratamento (24.3% vs 17.3%, $p<0,001$), e taxa de mortalidade cumulativa 3.8% menor (11.8% vs 7.8%, $p=0.005$). Restringindo os dados para os pacientes N 0/1, o benefício persiste na redução de recorrência (19,4% vs 12,7%, $p=0.005$) e da taxa de mortalidade em 8 anos (7,4% vs 5,3%, $p=0,12$), este último, porém, sem significância estatística. Os dados para a coorte de pacientes RH negativos são similares, de forma que o braço trastuzumabe apresentou recorrência e taxa de mortalidades em 8 anos inferiores ao braço sem a terapia (33,4% vs 24%, $p<0,0001$ e 21,2 vs 12,4%, $p=0,001$, respectivamente). Nesta meta-análise é importante salientar que uma grande maioria

dos pacientes tinham tumores T1c e envolvimento ganglionar. Benefícios semelhantes foram encontrados independentemente dos RH, porém o padrão de recidiva pareceu ser diferente de acordo com expressão de RH sendo mais precoce no subgrupo de RH negativos(30).

Globalmente estes estudos sugerem que apesar destes tumores terem em geral um ótimo prognóstico sem tratamento e, de fato, na maioria dos casos se puder esperar desfechos favoráveis sem terapêutica citostática ou anti-HER2, existem alguns doentes que poderão se beneficiar de tratamento com quimioterapia e trastuzumabe. Como seria de esperar, fatores prognósticos clássicos como status dos RH e tamanho parecem ter impacto prognóstico e podem informar a decisão terapêutica. Para estas doentes, um cauteloso balanço de benefício e toxicidade deve ser ponderado. O benefício absoluto na maioria dos casos será inferior a 5% na diminuição do risco de recidiva à distância. Este é de fato o contexto ideal para desenvolver terapêuticas menos intensas e tóxicas.

Ensaio multicêntrico recente de braço único conduzido pelo Dana-Farber Cancer Institute avaliou os benefícios de quimioterapia associada a trastuzumabe em pacientes HER2+ com tumores menores ou iguais a 3cm sem linfonodos comprometidos, tendo como desfecho primário SLD. O esquema realizado incluiu paclitaxel semanal 80mg/m² por 12 semanas associado a trastuzumabe até completar 1 ano de tratamento. Cerca de 50% do total de 406 pacientes recrutadas tinham tumores menores ou igual a 1cm e 91% delas com tumores menores ou iguais a 2cm. Os resultados obtidos, após um seguimento de 3,6 anos, demonstraram um SLD em 3 anos de 98,7% (IC 95% , 97,6-99,8; p<0,01)(31). Os dados deste ensaio serviram de suporte para que na última atualização do guideline do NCCN e do Consensus de St. Gallen fosse incorporado o esquema TH como uma das opções de tratamento para as pacientes em estágio I(Tabela 3).

4.0 Toxicidade Associada ao Tratamento

No contexto adjuvante, é fundamental que os benefícios superem os riscos de toxicidades a curto e longo prazo. A cardiotoxicidade relacionada ao trastuzumabe manifesta-se mais frequentemente por redução assintomática na fração de ejeção ventricular e raramente por insuficiência cardíaca congestiva sintomática. Diferentemente das antraciclinas, não parece estar relacionada à dose cumulativa, sendo normalmente reversível com a descontinuação da terapia, o que permite a tentativa de reintrodução do fármaco após recuperação do quadro(32-34).

A adição de trastuzumabe levou a uma incidência baixa de cardiotoxicidade severa (grau III ou IV) entre os estudos, porém variável, de até 3,9% contra até 1,3% em regimes sem este fármaco. Em meta-análise de 8 estudos que incluíram 11991

pacientes, o uso do trastuzumabe aumentou em 5 vezes o risco de insuficiência cardíaca e em cerca de 2 vezes a possibilidade de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo(35). Por outro lado, a incidência de insuficiência cardíaca classe III e IV foi significativamente menor nas doentes que não receberam antraciclinas – 0,4% para esquema TCH (Docetaxel, Carboplatina e Trastuzumabe) no BCIRG 006- quando comparados às que receberam antraciclinas (2 a 4% para AC seguido de paclitaxel e trastuzumabe).

As doentes incluídas nos estudos de adjuvância com trastuzumabe eram relativamente jovens e nenhuma apresentava doença cardíaca, o que era considerado um critério de exclusão. O risco de cardiotoxicidade para a população geral pode ser, portanto, maior que os relatados nos ensaios clínicos(36-39). Por exemplo, em análise retrospectiva incluindo 442 pacientes tratadas com antraciclinas e trastuzumabe, a incidência cumulativa de Insuficiência cardíaca/cardiomiopatia alcançou 20,1% em 5 anos(37). Outras toxicidades relacionadas à QT como neuropatia, leucemia e morte também devem ser consideradas bem como o risco não negligenciável de hospitalização no contexto de quimioterapia(40).

O esquema TH, por sua vez, apresentou excelente perfil de segurança no estudo de Tolaney et al. Apenas 2 pacientes (0,5%) apresentaram cardiotoxicidade grau III (Insuficiência cardíaca) revertida em ambos após a interrupção do tratamento com trastuzumabe. Outros 13 pacientes (3,5%) evoluíram com diminuição assintomática da fração de ejeção com recuperação aos níveis normais em 11 deles. Nenhuma morte relacionada ao tratamento foi reportada(31).

Ensaio clínicos que identifiquem regimes com um perfil de toxicidade mais favorável são necessários a fim de perceber a relação custo-benefício uma vez que a terapia adjuvante neste subgrupo de pacientes parece ter um benefício absoluto pequeno. Assim, ensaios clínicos como o ATEMPT (TDM1 vs Paclitaxel/Trastuzumab for Breast; NCT01853748) e o RESPECT (Avaliação de Trastuzumabe sem Quimioterapia como terapia adjuvante pós-operatória em câncer de mama em idosos HER2+; NCT01104935) são exemplos de busca de terapias menos tóxicas no contexto adjuvante. Outras combinações como o duplo bloqueio do HER2 ou terapia antiHER2 associada a terapia endócrina são abordagens que merecem investigação apropriada no futuro.

5 Discussão

Desde 2005, estudos clínicos prospectivos randomizados multicêntricos estabeleceram o trastuzumabe em combinação com quimioterapia como terapia padrão no contexto

adjuvante para câncer de mama HER2+, demonstrando ganhos substanciais de SLD e SG (11-15). No entanto, estes estudos englobaram, em sua maioria, pacientes com linfonodos positivos, bem como na maioria excluíram tumores menores ou iguais a 1 cm. Os dados provenientes destes estudos foram analisados em meta-análise de 2007, que demonstrou uma redução de aproximadamente 50% no risco de recorrência e mortalidade, independente do status linfonodal(41). Além disso, o benefício da adição de trastuzumabe se estendeu por todos os estádios. Assim, em análise de subgrupo, as pacientes T1c sem linfonodos comprometidos apresentaram benefícios da mesma magnitude em relação aos demais grupos de alto risco quanto à adição de trastuzumabe à quimioterapia adjuvante(12, 13, 42). Dessa forma, assumindo que o impacto de redução no risco de recorrência com QT mais trastuzumabe seja também em torno de 50% para a população T1ab, o benefício da terapia estará diretamente relacionada ao risco absoluto de recidiva.

Nos estudos apresentados neste artigo, estima-se, atualmente, um risco de recorrência que varia com o tamanho e RH. Assim, quanto maior o tamanho tumoral, maior o risco de recorrência e maior o impacto do tratamento destes tumores. Adicionalmente, os RH parecem diferenciar entre dois subgrupos distintos quanto ao risco de recidiva. Desta forma, e em concordância com as recomendações do NCCN, haverá doentes com menos de 1 cm, (sobretudo aqueles com tumores maiores e com RH-) que poderão se beneficiar de QT mais trastuzumabe. A Figura 1 representa uma possibilidade de algoritmo terapêutico para estes doentes.

O estudo prospectivo recentemente publicado mostra que numa coorte de doentes com tumores HER2+, até 3 cm, a sobrevivência aos 3 anos após tratamento com paclitaxel e trastuzumab foi excelente com perfil de toxicidade bastante favorável, sendo atualmente uma alternativa bastante razoável(31).

O esquema TH é uma alternativa sensata para boa parte dos pacientes em estágio I com câncer de mama HER2+. Entretanto, esquemas sem terapêutica citostática encontram-se em estudo para este subgrupo de doentes.

A decisão sobre prescrever terapia adjuvante baseada em trastuzumabe deve, pois, pesar as toxicidades inerentes a esta terapia, procurando minimizar os riscos, e o possível benefício absoluto advindo deste tratamento para esta população de baixo risco de recorrência. Estudos prospectivos são de difícil delineamento e recrutamento neste cenário, porém são essenciais para clarificar o real benefício para estas doentes.

6 Conclusão

O prognóstico de doentes com tumores subcentimétricos HER2+ é globalmente excelente existindo no entanto casos seleccionados nos quais a realização de

quimioterapia e/ou terapia alvo podem conceder benefício adicional. A decisão terapêutica deve ser realizada após uma cuidadosa avaliação do risco-benefício permanecendo os factores de prognóstico clássicos (ex: tamanho, status ganglionar, status dos receptores hormonais) como elementos importantes para esta avaliação.

Tratando-se de uma população com altas taxas de sobrevivência o benefício absoluto de qualquer terapêutica sistêmica adicional será sempre marginal. Neste contexto o grande desafio no futuro próximo é o desenvolvimento de esquemas de tratamento menos tóxicos.

Tabela 1. Papel Prognóstico do HER2 em Câncer de Mama Linfonodos Negativos ≤1 cm

Ensaio	População	HER+ (% da população)	Seguimento (anos)	QT / HT adjuvantes	Desfecho para a População do Estudo (HER2+ vs HER-)
Press et al 1997 N= 242 (23)	N0 (22,7% T1ab)	46 (19%)	6,8	Sem tratamento adjuvante	SLR em 2 anos: 83 vs 94% (p< 0,05)
Joensuu et al 2003 N = 852 (21)	T1abc (36,7% T1ab)	69 (12%)	9,5	1% (CMF)/ 4%	SLDD em 9anos: 73 vs 89% (p=0,0003)
Tovey et al 2009 N=362 (24)	T1-2 G1-2	22 (6%)	6,5	9%/82%	SLCM em 5 anos: 68 vs 96% (p<0,001)
Chia et al 2008 N= 2026(8)	T1-3 (210 - 16% T1ab)	206 (10,2%)	12,4	11%/20%	SLR em 10 anos 65,9 VS 75,5%, (p=0.01)
Curigliano et al 2009 N= 2130 (25)	T1ab	150 (7%)	4,6	27%/59%	DFS em 5 anos: RE+: 92 vs 99% (p=0,013) RE-: 91 vs 92% (p= 0,09)
Gonzalez-Ângulo et al. 2009 N= 963 (9)	T1ab	98 (10,1%)	6,2	0/ 55%	SLR em 5 anos 77,1% vs 93,7% (p<0,001)
Fehrenbacher at al 2014 N= 234 (22)	T1ab	234 (100%)	5,8	47,9%/25,6%	RFI em 5 anos:α T1a: 97,4% T1b: 90,9%

Vaz-Luis et al 2014 N= 4113 (10)	T1ab	528 (12,8%)	5,5	75,5%/17,1%	IDFS em 5 anos:* T1a: 84-86% vs 86-93% T1b: 68-86% vs 81-91% DSLRL em 5 anos:* T1a: 93-96% vs 93-98% T1b: 94% vs 90-96%
--	------	-------------	-----	-------------	--

α Dados disponíveis somente para tumores HER2+

*População que não recebeu trastuzumabe/QT adjuvante

Legenda: SLCM= Sobrevida específica de câncer de mama, SLDD= Sobrevida livre de doença à distância, IDFS= Sobrevida livre de doença invasiva; RFI= Intervalo livre de recorrência; SLR= Sobrevida livre de recorrência; RE+ = Receptor de estrogênio positivo; RE- = Receptor de estrogênio negativo; T= Trastuzumabe; Qt = Quimioterapia; N= Número de pacientes; N0= linfonodos negativos, T1ab: ≤1cm; CMF: Ciclofosfamida, Metotrexato, 5-Fluorouracil

Tabela 2. Comparação entre os Grupos quanto à Realização de Tratamento

Desfecho		Sem Trastuzumabe		Com Trastuzumabe	
Rodrigues et al 2010 (29)	SLR em 2 anos	94%		100%	
N=97					
McArthur et al 2010 (28)	SLR em 2 anos	93%		99%	
N= 261					
		Sem tratamento		Qt e/ou T	
		T1a	T1b	T1a	T1b
Fehrenbacher et al 2014 (22)	RFI (5 anos)	97%	91,9%	100%	QT sem T: 87,3%
		T com ou sem			

QT : 100%								
N=234	100		71		16		47	
Ines-Vaz et al 2014*Δ (10)	RE-	RE+	RE-	RE+	RE-	RE+	RE-	RE+
N=520	49	102	17	89	32	33	88	110
SLDD (5anos)	93%	96%	94%	94%	100%	100%	94%	96%
IDFS (5anos)	84%	86%	68%	86%	89%	100%	94%	90%

* T1a: 70,7% e 95,3% receberam Trastuzumabe e QT, respectivamente
 Δ T1b: 60,5% e 98,4% receberam Trastuzumabe e QT, respectivamente

Legenda: SLDD= Sobrevida livre de doença à distância, IDFS= Sobrevida livre de doença invasiva;SLR = Sobrevida livre de recorrência; RE+ = Receptor de estrogênio positivo; RE- = Receptor de estrogênio negativo; T= Trastuzumabe; Qt = Quimioterapia; N= Número de pacientes

Tabela 3. Estudos Prospectivos no Cenário Adjuvante em Tumores de Mama HER2+

Características dos Ensaios				População			Desfechos	
Ensaio	N / Esquema QT	Fase	Seguimento (anos)	Inclusão	% LFN negativos	% < 1cm	DFS	ICC*
N9831 + B-31 Perez et al, 2011(12)	A: 2028/ AC-T B: 2017/ AC-T	III	3,9	>1cm se ER - >2cm se ER +	5,7%	0 %	A: 85,8% (4 anos) B: 75,8%	3,3-3,8%
HERA Goldhirsch et al, 2013(43)	A: 1552 / AC-T-H B: 1697 / AC-T	III	8	>1cm se LFN negativo Ou Linfonodos positivos	32,5%	NR	85,8 % (2anos)	1,7%

BCIRG-006 Slamon et al 2011 (15)	A: 1073/ ACT B: 1074/ AC-TH C: 1075/ TCH	III	5,4	Qualquer tamanho	28,6%	4,6%	84% (5 anos) 93% se T<1cm (ACTH)	2% (até 4%)
Tolaney et al 2015 (31)	406/ TH	II	3,6 anos	≤3cm (50%≤1cm)	~99% (6 pacientes com N1mi)	50%	98,7% (3 anos)	0,5%

Legenda: AC: Doxorrubicina, Ciclofosfamida; TH: Taxano, Trastuzumabe concomitantes; T-H: Sequencial; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva (Graus III e IV); LFN= linfonodos; DFS: Sobrevida livre de doença; QT= Quimioterapia; N1mi= acometimento microscópico; NR: Não reportado; RE+ = Receptor de estrogênio positivo; RE- = Receptor de estrogênio negativo

Figura 01 – Sugestão de Conduta em Adjuvância de Tumores Her2+*

Receptor Hormonal	0,1-0,5cm	0,6-1,0cm	1,1-2cm
RE +	Provavelmente Não	Por vezes	Sim

RE -

Por vezes

Sim

Sim

Legenda: RE+ = Receptor de estrogênio positivo; RE- = Receptor de estrogênio negativo; HER2+ = Hiperexpressão de HER2.

*Adaptado de comunicação oral de Eric P Winer.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase**.
2. Howlader N, Na, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). 2014. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012**, National Cancer Institute. .
3. Kennedy T, Stewart AK, Bilimoria KY, Patel-Parekh L, Sener SF, Winchester DP. 2007. **Treatment trends and factors associated with survival in T1aN0 and T1bN0 breast cancer patients.** *Ann Surg Oncol* 14: 2918-27

4. Schootman M, Jeffe D, Reschke A, Aft R. 2004. **The full potential of breast cancer screening use to reduce mortality has not yet been realized in the United States.** *Breast Cancer Res Treat* 85: 219-22
5. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, Clark GM, Ferno M, Fuqua SA, Killander D, McGuire WL. 1990. **HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer.** *Cancer Res* 50: 4332-7
6. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Puztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. 2005. **Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer.** *J Clin Oncol* 23: 3676-85
7. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. 1987. **Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.** *Science* 235: 177-82
8. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Gilks B, Gown AM, Huntsman D, Olivetto IA, Nielsen TO, Gelmon K. 2008. **Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers.** *J Clin Oncol* 26: 5697-704
9. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, Peintinger F, Hanrahan EO, Sahin A, Guray M, Larsimont D, Feoli F, Stranzl H, Buchholz TA, Valero V, Theriault R, Piccart-Gebhart M, Ravdin PM, Berry DA, Hortobagyi GN. 2009. **High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller.** *J Clin Oncol* 27: 5700-6
10. Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Mamet R, Burstein HJ, Edge SB, Gonzalez-Angulo AM, Moy B, Rugo HS, Theriault RL, Weeks JC, Winer EP, Lin NU. 2014. **Outcomes by tumor subtype and treatment pattern in women with small, node-negative breast cancer: a multi-institutional study.** *J Clin Oncol* 32: 2142-50
11. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkio S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jaaskelainen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J. 2006. **Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.** *N Engl J Med* 354: 809-20
12. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Jr., Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N. 2011. **Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31.** *J Clin Oncol* 29: 3366-73
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD. 2005. **Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.** *N Engl J Med* 353: 1659-72
14. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP,

- Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. 2005. **Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.** *N Engl J Med* 353: 1673-84
15. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J. 2011. **Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer.** *N Engl J Med* 365: 1273-83
 16. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, Valero V. 2007. **Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma.** *J Clin Oncol* 25: 4952-60
 17. Smart CR, Hartmann WH, Beahrs OH, Garfinkel L. 1993. **Insights into breast cancer screening of younger women. Evidence from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project.** *Cancer* 72: 1449-56
 18. Tabar L, Fagerberg G, Day NE, Duffy SW, Kitchin RM. 1992. **Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening.** *Lancet* 339: 412-4
 19. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, Gilchrist KW, Mansour EG, Abeloff M, Eudey L, et al. 1992. **HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma.** *J Clin Oncol* 10: 599-605
 20. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, et al. 1992. **Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer.** International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10: 1049-56
 21. Joensuu H, Isola J, Lundin M, Salminen T, Holli K, Kataja V, Pylkkanen L, Turpeenniemi-Hujanen T, von Smitten K, Lundin J. 2003. **Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study.** *Clin Cancer Res* 9: 923-30
 22. Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry CP, Jr., Fulton R, Shiraz P, Habel LA. 2014. **Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1a and T1b node-negative localized breast cancer diagnosed from 2000 to 2006: a cohort from an integrated health care delivery system.** *J Clin Oncol* 32: 2151-8
 23. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, Hung G, Robinson RA, Harris C, El-Naggar A, Slamon DJ, Phillips RN, Ross JS, Wolman SR, Flom KJ. 1997. **HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas.** *J Clin Oncol* 15: 2894-904
 24. Tovey SM, Brown S, Doughty JC, Mallon EA, Cooke TG, Edwards J. 2009. **Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours.** *Br J Cancer* 100: 680-3
 25. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L, Locatelli M, Rotmensz N, Ghisini R, Colleoni M, Munzone E, Veronesi P, Zurrada S, Nole F, Goldhirsch A. 2009. **Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer.** *J Clin Oncol* 27: 5693-9
 26. Verschaegen C, Vinh-Hung V, Cserni G, Gordon R, Royce ME, Vlastos G, Tai P, Storme G. 2005. **Modeling the effect of tumor size in early breast cancer.** *Ann Surg* 241: 309-18
 27. McArthur HL MP, Patil S et al. . 2009. **Benefits of trastuzumab-based therapy for women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer.** *ASCO Breast Cancer Symposium* (Abst 228)
 28. McArthur HL MK, Morris PG, Patil S, Jacks LM, Howard J, et al. 2010. **Use of adjuvant trastuzumab with chemotherapy in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancers.** *ASCO Meeting Abstracts* 28(15_suppl):615

29. Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges L, Brain E, Delalogue S, Stevens D, Guinebretiere JM, Mathieu MC, Kirova Y, Guillot E, Vincent-Salomon A, Cottu PH. 2010. **Trastuzumab treatment in t1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas.** *J Clin Oncol* 28: e541-2
30. O'Sullivan C BI, De Azambuja E et al. 2014. **Efficacy of adjuvant trastuzumab (T) compared with no T for patients (pts) with HER2-positive breast cancer and tumors ≤ 2cm: A meta-analysis of the randomized trastuzumab trials.** *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstr 508)
31. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I, Wolff AC, Carey LA, Overmoyer BA, Partridge AH, Guo H, Hudis CA, Krop IE, Burstein HJ, Winer EP. 2015. **Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer.** *N Engl J Med* 372: 134-41
32. Fiuza M. 2009. **Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer.** *Adv Ther* 26 Suppl 1: S9-17
33. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia-Saenz JA, Marquez A, Sengupta P, Zamorano J. 2009. **Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations.** *Oncologist* 14: 1-11
34. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, Martino S, Gralow JR, Dakhil SR, Ingle JN, Winer EP, Gelmon KA, Gersh BJ, Jaffe AS, Rodeheffer RJ. 2008. **Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial.** *J Clin Oncol* 26: 1231-8
35. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. 2012. **Trastuzumab containing regimens for early breast cancer.** *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD006243
36. Bonifazi M, Franchi M, Rossi M, Moja L, Zambelli A, Zambon A, Corrao G, La Vecchia C, Zocchetti C, Negri E. 2013. **Trastuzumab-related cardiotoxicity in early breast cancer: a cohort study.** *Oncologist* 18: 795-801
37. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH. 2012. **Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study.** *J Natl Cancer Inst* 104: 1293-305
38. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, Smith BD, Hortobagyi GN, Giordano SH. 2013. **Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer.** *J Clin Oncol* 31: 4222-8
39. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. 2012. **Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer.** *J Am Coll Cardiol* 60: 2504-12
40. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. 2006. **Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer.** *J Natl Cancer Inst* 98: 1108-17
41. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. 2007. **Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials.** *BMC Cancer* 7: 153
42. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, Cameron D, Bari M, Smith I, Leyland-Jones B, de Azambuja E, Wermuth P, Khasanov R, Feng-Yi F, Constantin C, Mayordomo JI, Su CH, Yu SY, Lluch A, Senkus-Konefka E, Price C, Haslbauer F, Suarez Sahui T, Srimuninnimit V, Colleoni M, Coates AS, Piccart-Gebhart MJ, Goldhirsch A. 2008. **Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial.** *Ann Oncol* 19: 1090-6

43. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Dal Lago L, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Kohne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J. 2013. **2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial.** *Lancet* 382: 1021-8