

Guidelines

Autores:

Noémia Afonso¹, Paulo Cortes², Fátima Cardoso³, Luís Costa⁴, Camila Coutinho⁵, António Moreira⁶, José Luís Passos-Coelho^{7,8}, Deolinda Pereira⁹, Gabriela Sousa¹⁰

Afilição:

- Serviço de Oncologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
- Serviço de Oncologia, Hospital Lusíadas Lisboa, Lisboa, Portugal
- Unidade de Mama, Centro Clínico Champalimaud/ Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia, Hospital da Senhora da Oliveira – Guimarães, Guimarães, Portugal
- Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal
- Serviço de Oncologia, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal
- Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Porto, Portugal
- Serviço de Oncologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Coimbra, Portugal

Autor para correspondência:

Paulo Cortes
Hospital Lusíadas Lisboa
Serviço de Oncologia
R. Abílio Mendes 12
1500-458 Lisboa, Portugal
paulo.figueiredo.cortes@lusiadas.pt

Recebido/Received: 2021-06-22

Aceite/Accepted: 2021-10-14

Published online/Publicado online: 2021-12-16

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Tratamento do Cancro da Mama HER2-Positivo: Posicionamento de um Painel de Peritos

HER2-Positive Breast Cancer Treatment: Position of an Expert Panel

Resumo

A sobreexpressão do recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) está presente em 20% de todos os cancros da mama e tem reconhecido valor prognóstico, associando-se a risco acrescido de recorrência e mortalidade. A abordagem a estes doentes evoluiu bastante em anos recentes, devido a avanços na identificação de biomarcadores e na eficácia das terapêuticas. O presente artigo revê aspetos chave do tratamento neoadjuvante e adjuvante do cancro da mama precoce HER2-positivo, e reflete a opinião de um painel de peritos selecionados pela Sociedade Portuguesa de Oncologia.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama/tratamento farmacológico; Quimioterapia Adjuvante; Receptor ErbB-2; Tratamento Neoadjuvante.

Abstract

The overexpression of the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) is present in 20% of all breast cancers and has known prognostic value, associated with a higher risk of recurrence and mortality. Management of these patients has evolved significantly in recent years due to advances in the identification of biomarkers and in treatment efficacy. This article reviews key aspects of the neoadjuvant and adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer, and reflects the opinion of a panel of experts selected by the Portuguese Society of Oncology.

Keywords: Breast Neoplasms/drug therapy; Chemotherapy, Adjuvant; Neoadjuvant Therapy; Receptor, ErbB-2.

Introdução

Os cancros da mama que sobreexpressam o recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 constituem aproximadamente 20% de todos os cancro da mama.¹

A sobreexpressão HER2 tem reconhecido valor prognóstico, porque se associa a maior risco de recorrência e de mortalidade. No entanto, a abordagem de doentes com cancro da mama precoce HER2-positivo (HER2+) evoluiu bastante em anos recentes, quer pelo desenvolvimento de marcadores clínicos e patológicos que permitem uma melhor previsão do comportamento da doença quer pela introdução de novas terapêuticas dirigidas ao HER2.

O presente artigo revê aspetos chave do tratamento neoadjuvante e adjuvante do cancro da mama precoce HER2+, e o posicionamento de um pai-

nel constituído por nove peritos selecionado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO).

A metodologia utilizada consistiu na revisão bibliográfica da evidência publicada sobre tratamento do cancro da mama HER2+, que serviu de base para a elaboração de pareceres de ordem prática sobre os vários aspetos relativos aos temas abordados. Estes pareceres foram subsequentemente submetidos a apreciação e votação por um grupo alargado de peritos no tratamento do cancro da mama em Portugal, apresentando-se a percentagem de concordância.

Tratamento Neoadjuvante

A terapêutica neoadjuvante é atualmente a abordagem preferencial no cancro da mama HER2+ em estádios II ou III, pois permite melhorar as opções cirúrgicas, administrar um tratamento sistémico eficaz precocemente, obter informações prognósticas e direcionar a terapêutica subsequente em função da presença de doença residual, com melhoria de *outcomes* a longo prazo.²

O tratamento sistémico do cancro da mama HER2+ deve ser administrado em neoadjuvância ou adjuvância?

A indicação para tratamento sistémico no cancro da mama HER2+ está claramente estabelecida.^{3,4} No entanto, a indicação para administração em contexto neoadjuvante ou adjuvante é controversa. No caso de tumores localmente avançados, inflamatórios, ou em que tratamento conservador não é exequível com efeito estético favorável, está claramente estabelecida a opção por tratamento neoadjuvante.^{3,4} Adicionalmente, a constatação decorrente da meta-análise de Cortazar *et al* de que, em contexto neoadjuvante, a obtenção de resposta patológica completa (pCR) se associa a melhor sobrevivência livre de eventos (*event-free survival* - EFS), sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival* - PFS) e sobrevivência global (*overall survival* - OS)⁵ alargou esta indicação para tumores em estágio mais precoce, nomeadamente de menor dimensão e sem envolvimento ganglionar, passíveis de abordar com cirurgia conservadora, com efeito estético favorável. Esta estratégia está atualmente preconizada nas recomendações para todos os tumores com mais de 2 cm e/ou envolvimento ganglionar.^{3,4} Mais recentemente, os resultados do estudo Katherine a demonstrar que, em presença de doença residual invasiva na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante, há benefício em alterar o tratamento adjuvante de trastuzumab para trastuzumab emtansina (T-DM1) reforçaram esta indicação, por ser a forma de identificar este grupo de doentes que não atingem pCR e, portanto, associados a pior prognóstico, e que apresentam benefício com a alteração do tratamento adjuvante de trastuzumab para T-DM1.⁶

PARECER: Em tumores HER2+ com mais de 2 cm de dimen-

são e/ou envolvimento ganglionar com indicação para tratamento sistémico, este deve ser administrado em contexto neoadjuvante. A decisão sobre o tratamento neoadjuvante em tumores de menor dimensão e sem envolvimento ganglionar deve ser individualizada e discutida em âmbito de consulta multidisciplinar.

Concordância: 89%

Um perito faz nota de que, em doentes em que o risco de toxicidade pela quimioterapia esteja aumentado, nomeadamente pela idade ou comorbilidades, a cirurgia como tratamento inicial pode ser opção, em particular nos casos de tumores até 3 cm, sem envolvimento ganglionar e que apresentam expressão de recetores hormonais. O tratamento sistémico seria administrado em contexto adjuvante, podendo selecionar-se regime de menor toxicidade e igualmente com bons resultados.

De que forma ganhos de pCR se traduzem em benefício nos endpoints de sobrevivência a longo prazo em doentes com cancro da mama HER2+?

A análise combinada CTNeoBC incluiu 11 955 doentes com cancro da mama tratados com terapêutica neoadjuvante e demonstrou a existência de uma associação entre pCR e *outcomes* a longo prazo, sobretudo em doentes com cancro da mama triplo negativo (EFS: *hazard ratio* [HR] 0,24, intervalo de confiança [IC] 95% 0,18-0,33; OS: 0,16, IC 95% 0,11-0,25) e HER2+ tratados com trastuzumab (EFS: HR 0,39, IC 95% 0,31-0,50; OS: HR 0,34, IC 95% 0,24-0,47).⁷ Doentes que obtiveram pCR definida como ypT0ypN0 ou ypT0/isypN0 apresentaram benefício na OS. A pCR associou-se a uma melhoria dos *outcomes* a longo prazo no subgrupo de doentes HER2+ independentemente da expressão de recetores hormonais. No entanto, os resultados após terapêutica neoadjuvante foram mais favoráveis em doentes com tumores HER2+ positivos e recetores hormonais negativos (RH-) que receberam trastuzumab (EFS: HR 0,15, IC 95% 0,09-0,27; OS: HR 0,08, IC 95% 0,03-0,22).

Mais tarde, foi conduzida outra meta-análise em doentes com cancro da mama HER2+ submetidos a terapêutica neoadjuvante, que incluiu mais três estudos do que a análise anterior.⁸ No total, foram incluídos 36 ensaios clínicos aleatorizados e estudos de coorte, tendo sido demonstrado que a obtenção de pCR em doentes com cancro da mama HER2+ tratados com terapêutica neoadjuvante se associava a um tempo mais prolongado até recorrência ou morte.

Globalmente, a melhoria de EFS foi substancial nos doentes que alcançaram pCR, *versus* os que não alcançaram (HR 0,37, intervalo de probabilidade [IP] 95% 0,32-0,43). Esta associação foi mais pronunciada em doentes com tumores RH- (HR 0,29, IP 95% 0,24-0,36) em comparação com doentes com tumores RH+ (HR 0,52, IP 95% 0,40-0,66).

PARECER: A obtenção de pCR em doentes com cancro da

mama HER2+ tratados com terapêutica neoadjuvante englobando quimioterapia (QT) e agentes biológicos anti-HER2 constitui um *endpoint* precoce e adequado para estimar o benefício da terapêutica a longo prazo.

Concordância: 78%

Um perito relembra que o valor da pCR não tem valor preditivo da magnitude do benefício a longo prazo, ou seja, não é suficiente um tratamento apresentar benefício clínico com aumento da taxa de pCR para considerar que terá igualmente benefício em outcomes a longo prazo. Referiu ainda que, no Consenso de St Gallen 2021, a votação foi globalmente contra a aprovação de novos tratamentos, especificamente em cancro da mama HER2+, com base em estudos clínicos cujo outcome foi a pCR.

Qual o benefício de trastuzumab associado a QT, na terapêutica neoadjuvante do cancro da mama HER2+?

Em 2005, um pequeno estudo aleatorizado demonstrou pela primeira vez o papel das terapêuticas anti-HER2 em neoadjuvância. Apesar da reduzida amostra de apenas 42 doentes, a adição de trastuzumab a QT sequencial com paclitaxel e 5-fluorouracilo, epirrubina e ciclofosfamida (FEC) traduziu-se numa taxa de pCR de 66,7% comparativamente a 25% com QT isolada ($p=0,02$).⁹ A atualização dos dados do estudo confirmou os resultados iniciais e demonstrou uma sobrevivência livre de doença (*disease-free survival*, DFS) significativamente superior nos doentes tratados com trastuzumab.¹⁰

No estudo TECHNO, doentes com cancro da mama HER2+ com ≥ 2 cm ou carcinoma inflamatório foram tratados com quatro ciclos de epirrubina e ciclofosfamida, seguidos de quatro ciclos trissemanais de paclitaxel e trastuzumab antes da cirurgia.¹¹ Após a cirurgia, trastuzumab foi continuado até o doente completar um ano de tratamento. O estudo reportou uma pCR, definida como ausência de tumor residual invasivo na mama e gânglios linfáticos, de 39%.

O ensaio NOAH demonstrou uma duplicação da taxa de pCR de 19% para 38% em tumores HER2+ com a adição de trastuzumab a QT.¹² Este ensaio aleatorizou doentes com cancro da mama HER2+ localmente avançado ou inflamatório para um esquema de QT neoadjuvante incluindo doxorubicina, paclitaxel, ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracilo com *versus* sem trastuzumab, sendo este administrado antes e após a cirurgia durante 1 ano. A adição de trastuzumab aumentou significativamente a EFS, com uma EFS a 3 anos de 71% (IC 95% 61-78) com trastuzumab *versus* 56% (IC 95% 46-65) sem trastuzumab (HR 0,59, IC 95% 0,38-0,90, $p=0,013$). A DFS e OS após QT e trastuzumab foram significativamente superiores nos doentes que atingiram pCR. É de salientar que a pCR se manteve um fator prognóstico relevante para DFS e OS na análise multivariada, mesmo após ajustar para a expressão de RH, idade e grau do tumor. A OS a 3 anos foi de 96% nos doentes com pCR, em comparação com 86% nos doentes sem pCR.

Após uma mediana de seguimento de 5,4 anos, o benefício da adição de trastuzumab à QT demonstrado no estudo NOAH manteve-se.¹³ A EFS aos 5 anos foi de 58% (IC 95% 48-66) nos doentes tratados com trastuzumab e 43% (IC 95% 34-52) nos doentes tratados apenas com QT (HR 0,64, IC 95% 0,44-0,93, $p=0,016$).

PARECER: O tratamento sistémico neoadjuvante do cancro da mama HER2+ deve incluir trastuzumab.

Concordância: 100%

Qual o papel do lapatinib na terapêutica neoadjuvante do cancro da mama HER2+?

O estudo GeparQuinto comparou a administração de lapatinib ou trastuzumab em combinação com o esquema sequencial de epirrubina e ciclofosfamida seguido de docetaxel.¹⁴ Neste estudo, a taxa de pCR definida como ypT0ypN0 sem carcinoma ductal *in situ*, foi significativamente superior no braço de trastuzumab -31,3% - *versus* 21,7% com lapatinib, ($p=0,05$). A comparação direta de trastuzumab e lapatinib demonstrou que a pCR com QT e lapatinib era significativamente inferior à alcançada com QT e trastuzumab.

Resultados semelhantes foram alcançados no ensaio aleatorizado de fase 2 GEICAM 2006-14, com o mesmo esquema de QT do estudo GeparQuinto, que reportou uma taxa de pCR de 48% com trastuzumab, o dobro da reportada com lapatinib (24%).¹⁵

PARECER: Lapatinib não deve ser utilizado, como agente anti-HER2, a combinar com QT neoadjuvante.

Concordância: 100%

Existe benefício da associação de lapatinib a trastuzumab?

Foram conduzidos cinco ensaios neoadjuvantes englobando 1025 doentes que compararam trastuzumab associado a lapatinib, com trastuzumab isolado.

O ensaio de fase 3 NeoALTTO teve como objetivo primário a determinação da taxa de pCR, definida como desaparecimento completo de tumor invasivo na mama. Foi alcançado um aumento significativo de pCR com o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib em combinação com paclitaxel (51,3%) *versus* paclitaxel e trastuzumab (29,5%) ou lapatinib e paclitaxel (24,7%).¹⁶ A taxa de pCR total, definida como desaparecimento do carcinoma invasivo na mama e gânglios da axila, foi um objetivo secundário do estudo e também demonstrou a superioridade do duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e lapatinib. Não foram observadas disfunções cardíacas *major*. Foi reportada maior incidência de diarreia grau 3 nos braços de lapatinib (23,4%) e de lapatinib mais trastuzumab (21,1%), em comparação com trastuzumab (2%). Posteriormente, foi feita uma avaliação de EFS e OS e da re-

lação entre pCR (definida como ypT0/is ypN0) e EFS e OS na população global do estudo e nos subgrupos de RH negativos e positivos, com uma mediana de seguimento de 6,7 anos.¹⁷ As taxas de EFS a seis anos foram de 67%, 67% e 74% com lapatinib, trastuzumab e lapatinib mais trastuzumab, respetivamente (lapatinib *versus* trastuzumab: HR 0,98, IC 95% 0,64-1,51, $p=0,93$; lapatinib + trastuzumab *versus* trastuzumab: HR 0,81, IC 95% 0,52-1,26, $p=0,35$). As taxas de OS a seis anos foram 82%, 79% e 85% para lapatinib, trastuzumab e lapatinib + trastuzumab, sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos: lapatinib *versus* trastuzumab: HR 0,85, IC 95% 0,49-1,46, $p=0,56$; lapatinib + trastuzumab *versus* trastuzumab: HR 0,72, IC 95% 0,41-1,27, $p=0,26$. Doentes com pCR alcançaram EFS e OS a 6 anos significativamente mais elevadas, em comparação com doentes sem pCR, tanto na coorte global como na coorte com RH- (EFS: 77% e 65%; OS: 89% e 77%, respetivamente).

No ensaio aleatorizado de fase 3 NSABP B41, 529 doentes foram aleatorizados para receber trastuzumab, lapatinib ou o duplo bloqueio com trastuzumab e lapatinib, sempre em combinação com paclitaxel semanal e após terem efetuado 4 ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida.¹⁸ Embora a taxa de pCR tenha sido superior no braço do duplo bloqueio com lapatinib e trastuzumab (62% vs 52,5% no braço de trastuzumab), a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,095$). Além disso, só 63% dos doentes no braço do duplo bloqueio completaram o tratamento, sobretudo devido a toxicidade gastrointestinal, comparativamente com 78% no braço de trastuzumab.¹⁸

O ensaio aleatorizado de fase 3 CALGB 40601, com um desenho semelhante ao do estudo NeoALTTO, reportou uma taxa de pCR numericamente superior para o duplo bloqueio com trastuzumab e lapatinib (51% vs 40% com trastuzumab isolado) mas, tal como no estudo NSABP B41, a diferença não foi estatisticamente significativa.¹⁹

PARECER: A associação de trastuzumab/lapatinib, em combinação com quimioterapia, em contexto neoadjuvante não deve ser utilizada.

Concordância: 100%

Qual o benefício do duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab, na terapêutica neoadjuvante do cancro da mama HER2+?

O ensaio aleatorizado de fase 2 NeoSphere aleatorizou doentes com cancro da mama HER2+ ressecável ou localmente avançado para quatro ciclos de tratamento neoadjuvante com (A) docetaxel e trastuzumab, (B) docetaxel, trastuzumab e pertuzumab, (C) trastuzumab e pertuzumab, ou (D) docetaxel e pertuzumab.²⁰ Após a cirurgia, os doentes nos braços A, B e D receberam 3 ciclos de QT com o esquema FEC (5-fluorouracilo, epirrubina e ciclofosfamida) e os doentes tratados com trastuzumab e pertuzumab neoadjuvante sem QT (braço C)

efetuaram tratamento adjuvante com 4 ciclos de docetaxel seguidos de 3 ciclos de FEC. O objetivo primário do estudo foi a taxa de pCR na mama, avaliada na população global de doentes.

A taxa de pCR no grupo de doentes tratados com pertuzumab, trastuzumab e docetaxel (B) foi significativamente maior, comparativamente à obtida nos doentes tratados com trastuzumab e docetaxel (B 45,8% vs A:29%, $p=0,0141$) e com docetaxel e pertuzumab (D; 24%). É de salientar que o duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab sem QT (C) permitiu alcançar uma taxa de pCR de 16,8%. Foi alcançada pCR em tumores com RH positivos e negativos, embora em maior percentagem nos últimos (63,2%). O desenho deste estudo de fase 2 e a reduzida dimensão da amostra não permitiram análises de subgrupos que ajudem a clarificar o papel preditivo da pCR em relação ao estado do recetor hormonal.

A incidência de eventos adversos (*adverse events* - AEs) graves foi semelhante nos grupos A e B (10%-17%), mas menor no grupo C (4%). Os AEs de grau 3 ou superiores mais comuns foram neutropenia, a neutropenia febril e a leucopenia.

Na análise a 5 anos do estudo NeoSphere, os doentes que alcançaram pCR tiveram uma PFS e DFS superiores, em comparação com os doentes que não alcançaram pCR (85% vs 76%, HR 0,54).²¹ Não foram registados novos AEs ou toxicidades a longo prazo e a tolerabilidade foi semelhante em todos os grupos de tratamento na análise combinada de terapêutica neoadjuvante e adjuvante.

O estudo multicêntrico de fase 2 TRYPHAENA avaliou o perfil de tolerabilidade, sobretudo cardíaca, de três esquemas de tratamento neoadjuvante combinando pertuzumab com trastuzumab e QT com antraciclina ou derivados de platina, no tratamento do cancro da mama precoce HER2+.²² No estudo, doentes com cancro da mama HER2+ ressecável, localmente avançado ou inflamatório, foram aleatorizados para 6 ciclos de combinação de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab com QT neoadjuvante, 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel (A), 3 ciclos de FEC sem bloqueio HER2 seguidos de 3 ciclos de docetaxel combinado com trastuzumab e pertuzumab (B) ou 6 ciclos de combinação de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab com QT englobando docetaxel e carboplatina (C). Os doentes receberam terapêutica adjuvante com trastuzumab até completar um ano de tratamento. A combinação de trastuzumab e pertuzumab foi geralmente bem tolerada, independentemente da administração sequencial ou concomitante com QT com antraciclina ou carboplatina. Embora este ensaio fosse desenhado para avaliar tolerabilidade, é de salientar que a maioria dos doentes obteve pCR ou resposta parcial, o que se traduziu numa taxa de resposta objetiva de 89,6% a 94,7%. A taxa de pCR ypT0/is foi de 61,6% no braço A, 57,3% no braço B e 66,2% no braço C.

O recente estudo retrospectivo multicêntrico NEOPETRA investigou se o benefício de pCR observado com o duplo blo-

queio com pertuzumab e trastuzumab nos ensaios clínicos era confirmado em contexto de vida real.²³ O *endpoint* primário do estudo foi pCR total (ypT0/ ypN0), que foi de 71% com a associação do duplo bloqueio a antraciclina e taxanos, 59,3% com a associação a taxanos e 48,6% com a associação a combinações baseadas em platinos. Estes dados comprovaram que o benefício de pCR com o duplo bloqueio em contexto de vida real é comparável ou mesmo superior ao observado nos ensaios clínicos.

PARECER: O duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab está indicado no tratamento neoadjuvante de doentes com cancro da mama HER2+.

Concordância: 78%

De acordo com um perito, a utilização de pertuzumab depende da avaliação inicial e estará indicada para tumores considerados de “alto risco”, especificamente tumores com envolvimento ganglionar, com base nos resultados do estudo Aphinity. Para outro perito, esta indicação será para estádios II e III.

PARECER: O duplo bloqueio HER2 com pertuzumab e trastuzumab, está indicado no tratamento neoadjuvante, de doentes com cancro da mama HER2+ se localmente avançado, inflamatório ou com envolvimento ganglionar.

Concordância: 78%

Dois peritos consideram a associação de pertuzumab em tumores de menores dimensões, mas considerados de “alto risco”, nomeadamente tumores sem expressão de recetores hormonais. Para um destes peritos, esta indicação deve limitar-se a tumores superiores a 2 cm.

A terapêutica anti-HER2 deve ser administrada com antraciclina concomitante ou sequencialmente?

O risco de cardiotoxicidade é partilhado pelo tratamento com antraciclina e pelo tratamento anti-HER2, ainda que com mecanismos de ação distintos. Desta forma o tratamento concomitante com estes agentes poderá potenciar ou agravar a toxicidade cardíaca, sendo questionável o aumento da eficácia destes tratamentos em associação comparativamente ao seu uso sequencial.

No ensaio TRYPHAENA, a combinação de trastuzumab e pertuzumab foi geralmente bem tolerada, independentemente da administração sequencial ou concomitante com QT com antraciclina ou carboplatina.²²

Por outro lado, o ensaio de fase 3 ACOSOG Z1041 demonstrou que a administração concomitante de trastuzumab e antraciclina (epirrubina) não se traduziu num benefício clínico adicional, embora tivessem sido reportadas percentagens semelhantes de declínio assintomático da fração de ejeção ventricular esquerda.¹⁰ Neste estudo, os doentes foram aleatorizados para QT com paclitaxel seguida de 5-FU, epirrubina e ciclofosfamida (FEC-75) concomitante com trastuzumab ou

para FEC isolado, seguido de trastuzumab administrado com paclitaxel. A pCR reportada no braço de trastuzumab concomitante com antraciclina foi de 54,2% e no braço sequencial de trastuzumab com taxano após antraciclina foi de 56,5%.¹⁰

PARECER: A terapêutica anti-HER2 deve ser administrada de forma sequencial à quimioterapia com antraciclina.

Concordância: 100%

As antraciclina podem ser omitidas do tratamento HER2 neoadjuvante?

O esquema ideal de QT a associar ao bloqueio HER2 em contexto de tratamento neoadjuvante do cancro da mama HER2+, não está bem estabelecido.

Vários ensaios clínicos avaliaram a estratégia de diminuir a intensidade da terapêutica utilizando regimes de QT sem antraciclina.

O estudo GETN-A demonstrou que a combinação de docetaxel e carboplatina com trastuzumab era eficaz, alcançando uma taxa de pCR na mama e gânglios linfáticos de 39%.²⁴

Outro estudo comparou a associação de paclitaxel, carboplatina e trastuzumab num esquema trissemanal com uma associação de administração semanal.²⁵ O esquema semanal alcançou uma taxa de pCR mais elevada comparativamente ao esquema trissemanal (69% vs 41%, $p=0,03$), sobretudo em tumores luminal B HER2+ RH+.

O ensaio aleatorizado de fase 3 TRAIN 2 investigou se a adição de antraciclina se associava a um benefício de pCR *versus* um esquema de carboplatina e taxano em combinação com duplo bloqueio HER2 com trastuzumab e pertuzumab.²⁶ O estudo incluiu doentes com cancro da mama HER2+ em estádios 2 e 3, não tendo demonstrado um aumento significativo da proporção de doentes que alcançaram pCR definida como ypT0/ is ypN0 com a utilização de antraciclina e duplo bloqueio HER2. Foi alcançada pCR em 67% dos doentes no grupo que recebeu antraciclina *versus* 68% no grupo que não recebeu ($p=0,95$). O perfil de toxicidade dos dois esquemas foi diferente, com maior incidência de neutropenia febril no grupo de doentes tratados com antraciclina. A disfunção sistólica ventricular esquerda foi rara em ambos os grupos (1% vs 0%).

No ensaio TRYPHAENA, a taxa de pCR alcançada com trastuzumab e pertuzumab no grupo com e sem antraciclina foi semelhante.²⁷

Por outro lado, o ensaio de terapêutica adjuvante BCIRG-006 demonstrou uma OS e DFS aos 10 anos semelhantes com o esquema de carboplatina e docetaxel e o esquema baseado em antraciclina, ambos associados a trastuzumab.²⁸

Embora seja desejável a existência de marcadores preditivos de benefício com antraciclina e de risco de cardiotoxicidade para auxiliar na tomada de decisão relativa à utilização destes fármacos, até à data nenhum marcador demonstrou valor preditivo, o que impossibilita a sua utilização na prática clínica.

PARECER: A antraciclina deve ser incluída no tratamento do cancro da mama HER2+, exceto se doente com risco aumentado de cardiotoxicidade.

Concordância: 44%

Para um perito, a opção de iniciar o tratamento com antraciclina permite adiar a introdução do pertuzumab de forma a obter a autorização necessária para a sua utilização.

PARECER: Não é necessário incluir antraciclina no tratamento do cancro da mama HER2+, podendo optar-se por esquema com carboplatina e taxano.

Concordância: 78%

Um perito refere que a opção de introdução de antraciclina no esquema de tratamento, ou optar por esquema que inclua carboplatina, deve considerar o risco acrescido de potenciais efeitos laterais para o doente em causa, nomeadamente cardiotoxicidade da antraciclina versus imunossupressão da carboplatina.

É possível diminuir a intensidade da QT ou excluir a QT?

A percepção de que alguns tumores HER2+ se associavam a um prognóstico favorável, mesmo com tratamentos adjuvantes menos agressivos,²⁹ e da menor taxa de pCR em tumores HER2+ com RH+,^{5,8} levou ao desenho de ensaios em que se investigou uma menor intensidade de tratamento sistémico, associado ao bloqueio HER2.

O ensaio neoadjuvante KRISTINE comparou, um esquema de QT convencional com docetaxel e carboplatina associado a duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab (TCH+P), com T-DM1 mais pertuzumab (T-DM1+P).³⁰ Foi obtida uma taxa de pCR superior no braço TCH+P (55,7%), comparativamente com T-DM1+P (44,4%; $p=0,016$). Os doentes mantiveram bloqueio anti HER2 no tratamento adjuvante. Após uma mediana de seguimento de 37 meses, T-DM1+P associou-se a um maior número de eventos de progressão locorregional antes da cirurgia e a uma sobrevivência livre de doença invasiva após cirurgia semelhante. Adicionalmente, verificou-se um maior número de AEs de grau ≥ 3 e de AEs conducentes a descontinuação do tratamento durante a terapêutica T-DM1+P.³¹

O ensaio *umbrella* WSG ADAPT incluiu 4936 doentes em 4 sub-ensaios distintos, tendo em conta o subtipo de cancro da mama: HER2+/RH+, HER2+/RH-, HER2-/RH+ e HER2-/RH-.³² Uma das hipóteses estudadas foi a redução da intensidade da QT e individualização da terapêutica neoadjuvante no cancro da mama precoce HER2+.³³ Na análise da população com tumores HER2+/RH- foi alcançada uma pCR de 90% utilizando um esquema de QT menos intenso (12 semanas de paclitaxel semanal, em monoterapia sem antraciclina ou agentes alquilantes) associado a duplo bloqueio com trastuzumab e pertuzumab.

Por outro lado, dados pré-clínicos e clínicos sugerem que há correlações bidirecionais complexas entre as vias de sinaliza-

ção HER2 e RH e que a via RH pode constituir um importante mecanismo de escape nos tumores HER2+/RH+.^{34,35} Consequentemente, pode ser clinicamente relevante combinar terapêuticas-alvo que bloqueiem ambas as vias de sinalização.

Noutra análise de um dos ensaios do WSG ADAPT, o ADPAT HER2+/RH+, em que foram aleatorizados doentes com cancro da mama HER2+/RH+ para tratamento com T-DM1, T-DM1 e terapêutica hormonal ou trastuzumab e terapêutica hormonal, foi observada uma taxa de pCR de 41% nos doentes tratados com T-DM1, 41,5% nos doentes tratados com T-DM1 e terapêutica hormonal e de 15,1% nos doentes tratados com trastuzumab e terapêutica hormonal ($p=0,001$).³⁶

O ensaio de fase 2 TBCRC006 avaliou a combinação de lapatinib com trastuzumab num esquema de tratamento neoadjuvante sem QT, em doentes com cancro da mama precoce HER2+.³⁷ Os doentes com tumores RH+ receberam também tratamento com letrozol, que foi associado a um análogo LHRH nas mulheres pré-menopáusicas, tendo sido obtida uma taxa de pCR de 21%.

O ensaio PHERGain avaliou a administração de regimes de trastuzumab mais pertuzumab sem QT, em doentes com cancro da mama HER2+ precoce.³⁸ O estudo aleatorizou, na proporção 1:4, 376 doentes para receber docetaxel, carboplatina e trastuzumab mais pertuzumab (coorte A; $n=71$) ou trastuzumab mais pertuzumab \pm terapêutica hormonal (coorte B; $n=285$). Foi alcançada pCR em 41 doentes da coorte A (57,7%, IC 95% 47,4-69,4) e em 101 doentes da coorte B (35,4%, IC 95% 29,9-41,3). Na coorte B, 79,6% dos doentes foram classificados como respondedores por PET, 37,9% (IC 95% 31,6-44,5) dos quais alcançaram pCR. Entre os doentes não respondedores na PET, 25,9% (IC 95% 15,3-39) alcançaram pCR após a associação de QT. A incidência de AEs foi superior na coorte A (AEs grau ≥ 3 58,8% vs 12%; AEs graves 29,4 vs 4,6%). Este estudo demonstrou que, através de PET, é possível identificar doentes com tumores HER2+ com maior probabilidade de beneficiar de duplo bloqueio HER2 com trastuzumab mais pertuzumab sem ser necessária a associação de QT. Contudo, mesmo com avaliação precoce por PET para identificação de respondedores, doentes tratadas com quimioterapia neoadjuvante obtiveram maior taxa de pCR do que doentes tratadas exclusivamente com trastuzumab e pertuzumab, associada ou não a hormonoterapia.

PARECER: É necessário associar QT ao tratamento anti-HER2 na abordagem neoadjuvante do cancro da mama HER2+, não sendo ainda possível diminuir a intensidade de QT de acordo com a evidência científica disponível.

Concordância: 100%

Tratamento Adjuvante

A associação de bloqueio HER2 à QT no tratamento do cancro da mama precoce HER2+ veio alterar substancialmente o prognóstico dos doentes e é considerada *standard* desde 2006.

No entanto, a percepção de que alguns tumores HER2+ se associam a prognóstico desfavorável, mesmo com a adequada QT associada a bloqueio HER2, justificou investigação no sentido de escalar o tratamento com o objetivo de prolongar a EFS e OS nestes doentes. No extremo oposto encontram-se doentes com excelente prognóstico, mesmo com tratamentos menos agressivos, para os quais surgiu a necessidade de diminuir a intensidade do tratamento sistémico, assegurando a sua eficácia com menor toxicidade.

Se, por um lado, a associação de QT e bloqueio HER2 está claramente estabelecida como tratamento *standard* de doentes com tumores HER2+, em determinadas situações persiste a controvérsia e existe a necessidade de, com base na evidência, gerar um consenso.

Todos os cancros da mama precoces HER2+ devem ser tratados com QT associada a bloqueio HER2?

A publicação dos primeiros estudos de tratamento anti-HER2 adjuvante com trastuzumab, remonta a 2005. Quatro estudos, que incluíram mais de 13 000 doentes, estabeleceram a indicação para trastuzumab adjuvante no cancro da mama HER2+, face à diminuição do risco de recorrência a 3 anos em aproximadamente 50%: HERA (*herceptin adjuvant*), *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) B-31, *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) N9831, and *Breast Cancer International Research Group* (BCIRG) 006.³⁹⁻⁴² Com base nestes estudos, a indicação para trastuzumab adjuvante durante 1 ano foi incluída nas recomendações de tratamento do cancro da mama HER2+. O estudo finlandês FinHER, de menor dimensão e com tratamento com trastuzumab adjuvante durante apenas 9 semanas, demonstrou igualmente benefício, e levantou a possibilidade de redução da duração do tratamento com trastuzumab sem perda de eficácia.⁴³ Embora nestes estudos o trastuzumab tenha sido associado a QT com antraciclina de forma concomitante ou sequencial, a utilização sequencial tornou-se preferencial, pela possível redução do risco de cardiotoxicidade, efeito adverso associado a ambos os fármacos.

No entanto, a generalidade destes estudos englobou doentes com tumores com mais de 1 cm, ficando excluídos doentes com tumores de menor dimensão, especificamente T1a e T1b e, consequentemente persistem dúvidas sobre o potencial benefício da associação de tratamento anti-HER2 neste grupo. Numa revisão sistemática e meta-análise que incluiu 7 estudos e 1180 doentes com cancro da mama pT1a/bN0, HER2+, foi identificado benefício da associação de trastuzumab na redução da recorrência global com OR de 0,201 (IC 95% 0,100-0,404).⁴⁴ Embora sem benefício estatisticamente significativo na redução do risco de recorrência à distância, não ocorreu nenhuma recorrência nos 237 doentes tratados com trastuzumab; pelo contrário, verificou-se recorrência em 16 dos 436

doentes não tratados com trastuzumab.⁴⁴

PARECER: Os cancros da mama HER2+ beneficiam de tratamento com trastuzumab adjuvante associado a QT.

Concordância: 89%

Para dois peritos, não existe evidência suficiente que suporte o benefício da associação de trastuzumab em tumores com menos de 0,5 cm. Um dos peritos refere também que, em doentes com idade avançada / comorbilidades, em caso de tumores com expressão de recetores hormonais, se poderá considerar o tratamento com trastuzumab e hormonoterapia em contexto adjuvante, apesar da escassa evidência clínica que suporte esta opção terapêutica.

Qual a duração do tratamento anti-HER2? Quando escalar ou diminuir a intensidade do tratamento anti-HER2?

A duração do tratamento anti-HER2 (1 vs 2 anos) foi avaliada no estudo HERA, não tendo sido demonstrado benefício para além de 1 ano.⁴¹

A possibilidade de benefício com menor tempo de tratamento com trastuzumab, diminuindo a intensidade do tratamento para uma duração inferior a 12 meses, previamente sugerida no estudo FinHER,⁴³ foi avaliada em vários estudos de não-inferioridade que compararam 1 ano com 6 meses de tratamento com trastuzumab.

Apenas o estudo PERSEPHONE, um estudo de não-inferioridade que aleatorizou 2045 doentes com cancro da mama HER2+ com indicação para QT para trastuzumab por 6 meses ou por 12 meses em combinação com QT, demonstrou que 6 meses de tratamento adjuvante com trastuzumab não era inferior a 1 ano de tratamento, aceitando que uma diferença na DFS aos 4 anos inferior a 3% não era clinicamente importante.⁴⁵

Estudos anteriores que avaliaram esquemas de tratamento mais curtos com trastuzumab (estudos SOLD⁴⁶ e Short-HER⁴⁷ a comparar 9 semanas vs 12 meses de tratamento^{46,47} e estudos HORG48 e PHARE49 a comparar 6 vs 12 meses de tratamento) não confirmaram a não-inferioridade dos tratamentos de menor duração.

O estudo de fase 3 PHARE, de desenho semelhante ao PERSEPHONE, aleatorizou 1691 doentes HER2+ que tinham recebido pelo menos quatro ciclos de QT, realizado cirurgia e recebido até 6 meses de trastuzumab, para manter trastuzumab por mais 6 meses (12 meses de duração total; grupo de controlo) ou descontinuar trastuzumab (6 meses de duração total; grupo experimental).⁴⁹ O *endpoint* primário foi a DFS, com uma margem de não-inferioridade pré-especificada de 1,15, e as análises foram efetuadas na população em intenção-de-tratar (*intention-to-treat* - ITT). Este estudo não demonstrou a não-inferioridade de DFS de 6 vs 12 meses de trastuzumab adjuvante, com uma taxa de eventos de DFS de 21,2% do grupo dos 6 meses vs 20,4% do grupo dos 12 meses para uma mediana de seguimento de 7,5 anos.

A diferença de resultados observada nos estudos PERSEPHONE e PHARE, de desenho semelhante, poderá dever-se ao facto de terem sido considerados diferentes limites de não-inferioridade. No estudo PERSEPHONE, a não-inferioridade foi definida como uma diferença absoluta de DFS aos 4 anos inferior a 3%,⁴⁵ enquanto no estudo PHARE a não-inferioridade foi definida como um HR inferior a 1,15.⁴⁹

PARECER: A duração do tratamento anti-HER2 deve ser 12 meses, exceto em casos de toxicidade, em que poderá ser encurtada, idealmente para pelo menos 6 meses de tratamento.

Concordância: 100%

Qual o melhor regime de tratamento adjuvante anti-HER2? Escalar o tratamento anti-HER2?

Um ano de trastuzumab foi o primeiro tratamento adjuvante do cancro da mama HER2+. O impacto da adição de outros fármacos anti-HER2 foi avaliado em estudos como o ensaio ALTTO, que investigou a associação de lapatinib a trastuzumab.⁵⁰ O estudo não confirmou a não-inferioridade de lapatinib *versus* trastuzumab, tendo o braço de lapatinib sido encerrado por futilidade. Por outro lado, o tratamento adjuvante com duplo bloqueio “vertical” com trastuzumab e lapatinib não demonstrou benefício a longo prazo comparativamente a trastuzumab isolado e associou-se a maior toxicidade.⁵⁰

Com o desenvolvimento de pertuzumab e a evidência do benefício na OS, demonstrado em contexto metastático com a sua associação a trastuzumab no estudo CLEOPATRA,⁵¹ assim como o aumento de pCR da associação em contexto neoadjuvante demonstrado pelos estudos NeoSphere²⁰ e TRYPHAENA,²⁷ suportou o estudo Aphinity da associação em contexto adjuvante.

O estudo Aphinity incluiu 4805 doentes aleatorizados para 1 ano de tratamento adjuvante de trastuzumab isolado *versus* trastuzumab e pertuzumab (duplo bloqueio “horizontal”). A primeira análise interina demonstrou um benefício estatisticamente significativo com a associação, apesar de pequena diferença em termos absolutos: recorrência de doença em 171 (7,1%) doentes tratados com pertuzumab *versus* 210 (8,7%) doentes tratados com placebo (HR 0,81, IC 95% 0,66-1,0, $p=0,045$).⁵² Ambos os braços do estudo tiveram prognóstico melhor do que previsto no momento da conceção do estudo, com DFS invasiva a 3 anos de 94,1% no grupo tratado com pertuzumab e 93,2% no grupo tratado com placebo. No entanto, foi notório o maior benefício do duplo bloqueio no subgrupo de doentes com envolvimento ganglionar (DFS invasiva a 3 anos de 92,0% no grupo de pertuzumab *versus* 90,2% no grupo placebo; HR 0,77, IC 95% 0,62-0,96, $p=0,02$). Foi igualmente notória uma tendência para maior benefício do tratamento no subgrupo com RH-, embora sem atingir diferença estatisticamente significativa. A atualização do estudo Aphinity após 6 anos de seguimento, continuou a não

demonstrar uma diferença estatisticamente significativa de OS.⁵³ O benefício de DFS invasiva manteve-se na população ITT, com uma diferença absoluta de 2,8%. No subgrupo com envolvimento ganglionar, o benefício da associação com pertuzumab manteve-se e foi reforçado, com uma diferença em termos absolutos de 4,5% (87,9% *vs* 83,4%), representando uma redução do risco de recorrência de 28%. Nesta atualização do estudo, verificou-se que o benefício era transversal a doentes com ou sem expressão de RH, confirmando-se a necessidade de maior *follow-up* no grupo de doentes com carcinoma da mama HER2+/RH+ para serem aparentes diferenças nos outcomes. Tendo em conta que, atualmente, a maioria dos doentes com cancro da mama HER2+ inicia o seu tratamento com QT neoadjuvante, e que estes doentes não estão representadas no estudo Aphinity, mantém-se a dúvida relativa à indicação para manter o duplo bloqueio como tratamento adjuvante neste grupo de doentes. Assim esta decisão terá por base o envolvimento ganglionar ao diagnóstico e a obtenção de resposta patológica completa, uma vez que, nos casos em que não se obtém resposta patológica completa, a decisão passará por alterar o tratamento adjuvante para TDM1 de acordo com o estudo Katherine.

PARECER: O tratamento adjuvante com trastuzumab é o *standard*, devendo ser considerada a associação de pertuzumab durante os 12 meses de tratamento em casos de doentes com cancro da mama com envolvimento ganglionar.

Concordância: 89%

Para um perito, a decisão da associação de pertuzumab a trastuzumab em doentes com envolvimento ganglionar é uma opção, mas deve ser decidida de forma individualizada, dado que não foi confirmado, no follow-up de 6 anos, benefício em termos de sobrevivência global.

PARECER: Nos casos tratados com trastuzumab e pertuzumab com intenção neoadjuvante e que atingiram pCR, pode ser considerado tratamento adjuvante com duplo bloqueio, nos casos que apresentavam envolvimento ganglionar inicial.

Concordância: 56%

Dois peritos consideram que a extrapolação dos dados do estudo Aphinity para situações com tratamento prévio em contexto neoadjuvante não é clara, uma vez que estas doentes não foram incluídas no referido estudo.

Deve ser diminuída a intensidade do tratamento adjuvante de QT? Diminuir a intensidade da QT?

Para tumores HER2+ de pequena dimensão e sem envolvimento ganglionar, particularmente com expressão de RH, questiona-se a possibilidade de diminuir a intensidade do tratamento de QT associada a trastuzumab adjuvante, tradicionalmente à base de antraciclina e taxanos ou apenas taxanos, eventualmente associado a carboplatina (esquema TCH), em caso de contraindicação para antraciclina.

O estudo APT (*adjuvant paclitaxel trastuzumab*), de um único braço avaliou o tratamento adjuvante de doentes com tumores até 3 cm, sem envolvimento ganglionar, com trastuzumab associado apenas a paclitaxel semanal.²⁹ Após 3 anos de seguimento a DFS foi de 98,7% (IC 95% 97,6-99,8). Na atualização do estudo aos 7 anos de seguimento, foi alcançada uma OS de 95% (IC 95% 92,4-97,7), uma DFS de 93% (IC 95% 90,4-96,2) com 1% de recorrências à distância e uma sobrevivência livre de recorrência de 96,5% (IC 95% 95,9-99,1).⁵⁴

PARECER: Em tumores HER2+ com menos de 3 cm e sem envolvimento ganglionar, particularmente se RH+, deve ser considerado tratamento adjuvante com 12 ciclos semanais de paclitaxel e 1 ano de trastuzumab.

Concordância: 56%

Para dois peritos, esta é uma opção para doentes com tumores até 2 cm, pois no estudo APT foram muitos poucos os casos incluídos de tumores entre 2 e 3 cm. Outro perito refere considerar esta opção apenas para doentes com tumores entre 0,5 cm e 1 cm de dimensão. Um perito refere ainda que esta será uma opção se se associarem outras características como idade avançada, com expressão elevada de receptores hormonais, G1 ou G2 3, Ki67 não elevado.

Considerando os comentários dos peritos, o parecer foi reformulado, tendo sido avaliada a concordância com a nova versão deste parecer.

PARECER REFORMULADO: Em tumores HER2+ até 2 cm e sem envolvimento ganglionar, particularmente se RH+, pode ser considerado tratamento adjuvante com 12 ciclos semanais de paclitaxel e 1 ano de trastuzumab.

Concordância: 89%

Um perito referiu que estes doentes estão sub-representados no estudo APT, e que a opção por este regime em tumores de 2 a 3 cm deve ser equacionada sempre que não existam condições para outros regimes de tratamento. Adicionalmente foi mencionado que, tumores com mais de 2 cm são preferencialmente selecionados para tratamento neoadjuvante.

Deve ser considerado tratamento anti-HER2 adjuvante após neoadjuvância?

Classicamente, o tratamento anti-HER2 adjuvante após neoadjuvância é completar 1 ano de tratamento com trastuzumab.^{3,4,6} No entanto, o prognóstico dos doentes depende da resposta ao tratamento neoadjuvante, com a persistência de doença (não pCR) a estar associada a DFS e OS inferiores.⁷

O estudo de fase 3 Katherine comparou o tratamento adjuvante com TDM-1 *versus* trastuzumab por 14 ciclos em doentes com cancro da mama HER2+ precoce com doença invasiva residual na mama ou axila aquando da cirurgia realizada após terapêutica neoadjuvante contendo um taxano (com ou sem antraciclina) e trastuzumab.⁶ O *endpoint* primário foi a DFS invasiva. O estudo reportou uma redução do risco de recorrência em 50% nos doentes tratados com TDM-1. A percentagem

de doentes livres de doença invasiva aos 3 anos foi de 88,3% no grupo de T-DM1 e de 77,0% no grupo de trastuzumab. A recorrência à distância como primeiro evento de doença invasiva, foi observada em 10,5% dos doentes no grupo de T-DM1 e 15,9% dos doentes no grupo de trastuzumab. Os dados de segurança foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de T-DM1, com mais AEs associados a T-DM1 do que a trastuzumab. Apesar de um número reduzido de doentes ter sido tratado em contexto neoadjuvante com trastuzumab e pertuzumab, também neste subgrupo foi observado benefício de T-DM1.

No estudo ExteNET, a adição de neratinib iniciado até 1 ano após o fim de terapêutica adjuvante com trastuzumab, também documentou redução do risco de recorrência.⁵⁵ O ExteNET foi um ensaio internacional, multicêntrico, aleatorizado, de fase 3 controlado com placebo em que os doentes receberam neratinib oral 240 mg/d ou placebo durante 1 ano. A análise primária do estudo, realizado ao fim de 2 anos de seguimento, demonstrou que 1 ano de neratinib após terapêutica adjuvante baseada em trastuzumab se associava a um benefício significativo de DFS invasiva em comparação com placebo em doentes com cancro da mama HER2+ precoce (HR 0,67, IC 95% CI 0,50-0,91, $p=0,0091$). Ao fim de 2 anos, foi solicitado às doentes que permitissem a recolha de dados de recorrência e sobrevivência dos seus registos clínicos durante mais 3 anos. A análise pré-planeada de 5 anos foi efetuada na população ITT, que incluiu 2840 doentes, e confirmou que 1 ano de neratinib após trastuzumab adjuvante melhorou significativamente a DFS invasiva aos 5 anos. Na análise de subgrupos, o benefício foi mais evidente no subgrupo com expressão de RH. É de salientar a necessidade de profilaxia com loperamida, dada a elevada incidência de diarreia associada ao neratinib.

Em resumo, existe benefício em doentes com tumores HER2+ RH+ que iniciaram neratinib \leq 1 ano após terminar trastuzumab e em doentes com RH+ que não atingiram pCR após tratamento neoadjuvante (neste subgrupo em particular com benefício estatisticamente significativo de OS).⁵⁶ É de salientar a necessidade de profilaxia com loperamida, dada a elevada incidência de diarreia associada ao neratinib.

PARECER: Na ausência de pCR na mama e/ou gânglios após tratamento neoadjuvante com QT e terapêutica anti-HER2, há indicação para tratamento adjuvante com TDM-1.

Concordância: 100%

PARECER: No subgrupo de doentes com carcinoma da mama RH+/HER2+, poderá ser considerado tratamento adjuvante com 1 ano de neratinib, em particular nos que não alcançam pCR após tratamento neoadjuvante. Este tratamento deve ter início antes de completar 1 ano após o final do tratamento adjuvante com trastuzumab.

Concordância: 44%

Três peritos reforçam a toxicidade do neratinib como eventual fator limitante à sua utilização em contexto adjuvante, face a um

benefício que consideram limitado. Um dos peritos relembra que não está estabelecido o papel do neratinib em casos previamente tratados com pertuzumab e / ou TDM-1 em contexto adjuvante, e associado à toxicidade, considera não haver indicação, de momento, para a sua utilização.

Deve ser privilegiada a formulação subcutânea de dose fixa de trastuzumab em detrimento da formulação endovenosa no tratamento (neo)adjuvante do cancro da mama HER2+?

O ensaio de fase 3 HannaH comparou a administração subcutânea e endovenosa de trastuzumab e confirmou a equivalência dos dois modos de administração em termos de eficácia (EFS a 6 anos de 65% e taxa de OS a 6 anos de 84% para ambos) e tolerabilidade a longo prazo, nomeadamente de imunogenicidade.⁵⁷

Dados do estudo aleatorizado sem ocultação PRefHER evidenciaram a preferência dos doentes pela formulação subcutânea.⁵⁸ Neste estudo, os doentes foram aleatorizadas para receber quatro ciclos de 600 mg de trastuzumab adjuvante subcutâneo em dose fixa por injeção única seguidos de quatro ciclos de trastuzumab endovenoso *standard*, ou a sequência inversa. A administração de trastuzumab subcutâneo por injeção única foi preferida por 91,5% dos doentes *versus* apenas 6,8% que privilegiou a via endovenosa. Foram reportados AEs em 58% dos doentes durante a administração subcutânea e 44% dos doentes durante a administração endovenosa, nenhum dos quais de grau 4 ou 5.

O estudo SafeHER inclui 2573 doentes HER2+ tratadas com trastuzumab subcutâneo e reforçou a eficácia e segurança da administração de dose fixa de 600 mg deste tratamento.⁵⁹ Na população global, 88,7% dos doentes reportaram AEs, 5% das quais descontinuaram o tratamento devido aos mesmos, 23,2% registaram AEs de grau ≥ 3 e 12,7% registaram AEs graves. Foram reportadas alterações cardíacas de grau ≥ 3 em 24 doentes (0,9%), incluindo insuficiência cardíaca congestiva em oito (0,3%).

Um estudo observacional unicêntrico investigou a administração de trastuzumab subcutâneo associado a pertuzumab endovenoso no tratamento de primeira linha de doentes com cancro da mama HER2+ avançado.⁶⁰ Foram incluídas 40 doentes que, com uma mediana de seguimento de 37 meses, alcançaram uma mediana de PFS de 24 meses e uma mediana de OS de 35 meses. Este estudo demonstrou que trastuzumab subcutâneo associado a pertuzumab endovenoso mantém eficácia e tolerância em contexto de doença metastática, sustentando a sua utilização em contexto adjuvante.⁶⁰

PARECER: A administração de trastuzumab por via subcutânea é uma alternativa à via endovenosa, dada a potencial maior comodidade de administração sem perda de eficácia ou tolerabilidade.

Concordância: 89%

Dois peritos consideram o custo da formulação subcutânea, e a sua disponibilidade, como fatores limitantes à sua utilização.

Deve ser utilizada a formulação subcutânea de dose fixa de trastuzumab e pertuzumab em detrimento da administração dos dois fármacos por via endovenosa?

O estudo neoadjuvante de fase 3 FeDeriCa comparou a farmacocinética, eficácia e segurança de uma nova formulação subcutânea com a combinação dos dois anticorpos monoclonais – trastuzumab e pertuzumab – numa ampola única e em dose fixa (PH FDC SC) com a administração de ambos os anticorpos por via endovenosa (PH IV).⁶¹ O estudo incluiu 500 doentes e alcançou o seu *endpoint* primário de não-inferioridade farmacocinética, com a combinação de dose fixa de pertuzumab e trastuzumab administrada subcutaneamente após QT a atingir concentrações séricas, tanto de pertuzumab, como de trastuzumab, não-inferiores em relação à administração endovenosa. As taxas de pCR foram semelhantes com administração endovenosa e subcutânea (59,5%, IC 95% 53,2-65,6; 59,7%, IC 95% 53,3-65,8, respetivamente). O perfil de segurança (nomeadamente cardíaca) foi igualmente comparável, evidenciando que a administração combinada na formulação subcutânea poderá permitir uma administração mais rápida, simples e menos invasiva de pertuzumab e trastuzumab.

No estudo PHranceSCa foi avaliada a preferência e satisfação dos doentes relativamente à via de administração de PH FDC SC, em comparação com a administração de PH IV.⁶² Foram incluídos doentes com cancro da mama HER2+ que completaram terapêutica neoadjuvante com trastuzumab, pertuzumab e QT, foram submetidas a cirurgia e depois aleatorizadas para receber 3 ciclos de PH IV a cada 3 semanas seguidos de 3 ciclos de PH FDC SC a cada 3 semanas (1200 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab; manutenção: 600 mg de pertuzumab e 600 mg de trastuzumab) *versus* a sequência inversa (3 ciclos de PH FDC SC a cada 3 semanas seguidos de 3 ciclos de PH IV a cada 3 semanas). Os doentes escolheram depois qual a forma de administração que preferiam para completar o tratamento anti-HER2. Na análise primária do estudo, a maioria (85%) dos doentes privilegiou a via subcutânea, sobretudo devido ao menor tempo passado no hospital e maior conforto na administração do tratamento, tendo 87% escolhido PH FDC SC para completar o tratamento.⁶³ As principais razões da preferência pelo tratamento subcutâneo neste estudo foram consistentes com o reportado no estudo PRefHer em que, 91,5% dos doentes com cancro da mama HER2+ preferiram a formulação subcutânea (*versus* 6,8% que privilegiaram a via intravenosa; $p < 0,0001$), pelo menor tempo, menor dor ou desconforto, conveniência e facilidade de administração.⁵⁸ A administração subcutânea foi geralmente bem tolerada, com um perfil de segurança consistente com a formulação endo-

venosa e ausência de novos sinais de segurança, inclusive ao trocar de formulação.

PARECER: A formulação subcutânea de trastuzumab e pertuzumab é uma alternativa à administração endovenosa para os doentes tratados com duplo bloqueio anti-HER2, pela sua maior facilidade de administração e menor tempo de permanência no Hospital de Dia.

Concordância: 89%

Dois peritos consideram o custo da formulação subcutânea, e a sua disponibilidade, como fatores limitantes à sua utilização.

Conclusão

O tratamento do cancro da mama HER2+ em estágio precoce tem evoluído em anos recentes, devendo ser adaptado ao risco individual de recaída de cada doente. A introdução de novas terapêuticas dirigidas ao HER2 e o desenvolvimento de marcadores clínicos e patológicos permitiram uma melhor previsão do comportamento da doença e, conseqüentemente, melhores resultados para os doentes. À medida que mais evidência vai sendo gerada, é necessária mais investigação para aprofundar o conhecimento da heterogeneidade biológica da doença HER2+ e identificar subgrupos de doentes passíveis de beneficiar de diferentes estratégias de tratamento.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: Este projeto teve o apoio da Prime Focus na redação do texto, financiado pela Roche. Não houve qualquer interferência destas empresas na redação deste documento.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This project was supported by Prime Focus in medical writing, sponsored by Roche. There was no interference from these companies in the writing of this document.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177–82. doi: 10.1126/science.3798106
- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol*. 2019;30:1541–57. doi: 10.1093/annonc/mdz235
- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1194–220. doi: 10.1093/annonc/mdz173
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer (Version 5.2020). Plymouth Meeting: NCCN; 2020.
- Cortazar P, Geyer CE. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1441–6. doi: 10.1245/s10434-015-4404-8
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:617–28. doi: 10.1056/NEJMoa1814017
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
- Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes. *JAMA Oncol*. 2016;2:751. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6113
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al. 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*. 2005;23:3676–85. doi: 10.1200/JCO.2005.07.032
- Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a random. *Lancet Oncol*. 2013;14:1317–25. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70502-3
- Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: Results From the TECHNO Trial of the AGO and GBG Study Groups. *J Clin Oncol*. 2011;29:3351–7. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4930
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *Lancet*. 2010;375:377–84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15:640–7. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70080-4
- Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:135–44. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70397-7
- Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L, Sánchez-Rovira P, et al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for

- HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer*. 2014;110:1139–47. doi: 10.1038/bjc.2013.831
16. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:633–40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61847-3
 17. Huober J, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Untch M, Fumagalli D, et al. Survival outcomes of the NeoALTTO study (BIG 1-06): updated results of a randomised multicenter phase III neoadjuvant clinical trial in patients with HER2-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer*. 2019;118:169–77. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.038
 18. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1183–92. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70411-X
 19. Carey LA, Berry DA, Ollila D, Harris L, Krop IE, Weckstein D, et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: A neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:500–500. doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.500
 20. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, 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;13:25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9
 21. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, 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;17:791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7
 22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, 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;24:2278–84. doi: 10.1093/annonc/mdt182
 23. González-Santiago S, Saura C, Ciruelos E, Alonso JL, de la Morena P, Santisteban Eslava M, 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;184:469–79. doi: 10.1007/s10549-020-05866-1
 24. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D, et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Therapy With Trastuzumab, Docetaxel, and Carboplatin for Human Epidermal Growth Factor Receptor-2–Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: Results of the GETN(A)-1 Trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:2678–84. doi: 10.1200/JCO.2006.09.9994
 25. Yu K, Liu G, Chen C, Li J, Wu J, Lu J, et al. Weekly Paclitaxel/Carboplatin/Trastuzumab Therapy Improves Pathologic Complete Remission in Aggressive HER2 Positive Breast Cancers, Especially in Luminal B Subtype, Compared With a Once Every 3 Weeks Schedule. *Oncologist*. 2013;18:511–7. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0057
 26. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:501–501. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.501
 27. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive ea. *Eur J Cancer*. 2018;89:27–35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021
 28. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH). In: General Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2016.:S5-04-S5-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04
 29. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:134–41. doi:10.1056/NEJMoa1406281
 30. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang C-S, Thompson AM, 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;19:115–26. doi:10.1016/S1470-2045(17)30716-7
 31. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang C-S, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol*. 2019;37:2206–16. doi: 10.1200/JCO.19.00882
 32. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P, et al. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: Study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials*. 2013;14. doi: 10.1186/1745-6215-14-261
 33. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, Grischke E-M, Augustin D, Kuemmel S, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR– phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly pacl. *Ann Oncol*. 2017;28:2768–72. doi: 10.1093/annonc/mdx494
 34. Wang Y-C, Morrison G, Gillihan R, Guo J, Ward RM, Fu X, et al. Different mechanisms for resistance to trastuzumab versus lapatinib in HER2-positive breast cancers - role of estrogen receptor and HER2 reactivation. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R121. doi: 10.1186/bcr3067
 35. Giuliano M, Trivedi M V, Schiff R. Bidirectional Crosstalk between the Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Signaling Pathways in Breast Cancer: Molecular Basis and Clinical Implications. *Breast Care*. 2013;8:256–62. doi: 10.1159/000354253
 36. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Kuemmel S, et al. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)–Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35:3046–54. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9815
 37. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Rodriguez AA, et al. Multicenter Phase II Study of Neoadjuvant Lapatinib and Trastuzumab With Hormonal Therapy and Without Chemotherapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol*. 2013;31:1726–31. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8027
 38. Cortes J, Gebhart G, Ruiz Borrego M, Stradella A, Bermejo B, Escrivá S, et al. Chemotherapy (CT) de-escalation using an FDG-PET/CT (F-PET) and pathological response-adapted strategy in HER2[+] early breast cancer (EBC): PHERGain Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:503–503. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.503
 39. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et

- al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival From NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32:3744–52. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5730
40. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Rolski J, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (AC T) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (AC TH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Ea. In: General Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2009. p. 62–62. 10.1158/0008-5472.SABCS-09-62
41. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659–72. doi: 10.1056/NEJMoa052306
42. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673–84. doi: 10.1056/NEJMoa052122
43. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809–20. doi: 10.1056/NEJMoa053028
44. Lee HY, Shin IS, Rim CH. Benefits of adjuvant treatment including trastuzumab in HER2-positive pT1a-bN0M0 breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020;8:187–187. doi: 10.21037/atm.2020.01.81
45. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393:2599–612. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30650-6
46. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4:1199. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1380
47. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, Brandes AA, Donadio M, Garrone O, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol.* 2018;29:2328–33. doi: 10.1093/annonc/mdy414
48. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* 2015;26:1333–40. doi: 10.1093/annonc/mdv213
49. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:741–8. doi:10.1016/S1470-2045(13)70225-0
50. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:1034–42. doi:10.1200/JCO.2015.62.1797
51. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14:461–71. doi:10.1016/S1470-2045(13)70130-X
52. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122–31. doi:10.1056/NEJMoa1703643
53. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Abstract GS1-04: Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuva. In: General Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2020. p. GS1-04-GS1-04. 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS1-04
54. Tolanev SM, Guo H, Pernas S, Barry WT, Dillon DA, Ritterhouse L, et al. Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:1868–75. doi:10.1200/JCO.19.00066
55. Martin Jimenez M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, et al. Neratinib after trastuzumab (T)-based adjuvant therapy in early-stage HER2+ breast cancer (BC): 5-year analysis of the phase III ExteNET trial. *Ann Oncol.* 2017;28:v43–4. doi:10.1093/annonc/mdx362.001
56. Chan A, Moy B, Mansi J, Ejlertsen B, Holmes FA, Chia S, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clin Breast Cancer.* 2021;21:80-91.e7. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014
57. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, Ahn JS, Melichar B, Chen S-C, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:e190339. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0339
58. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PreHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013;14:962–70. doi:10.1016/S1470-2045(13)70383-8
59. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, De Laurentiis M, Jung KH, Azim HA, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer.* 2017;82:237–46. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.010
60. Stefanou D, Kokkali S, Tripodaki E-S, Drizou M, Magou E, Zylis D, et al. Subcutaneous Trastuzumab Combined with Pertuzumab and Docetaxel as First-line Treatment of Advanced HER2-positive Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2018;38:6565–9. doi:10.21873/anticancer.13023
61. Tan AR, Im S-A, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Abstract PD4-07: Subcutaneous administration of the fixed-dose combination of trastuzumab and pertuzumab in combination with chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Primary analysis of the phase III, multicenter, randomized, open-label, two-arm. In: Poster Spotlight Session Abstracts. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 2020. p. PD4-07-PD4-07. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-07
62. O'Shaughnessy J, Sousa SP, Cruz J, Fallowfield LJ, Auvinen P, Pulido C, et al. 800 Patient (pt) preference and satisfaction with the subcutaneous fixed-dose combination of pertuzumab (P) and trastuzumab (H) in pts with HER2-positive early breast cancer (HER2+ eBC): Interim analysis of the open-label, randomised cross-over PHranceSCa. *Ann Oncol.* 2020;31:S42. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.020
63. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C, et al. 165MO Patient (pt) preference for the pertuzumab-trastuzumab fixed-dose combination for subcutaneous use (PH FDC SC) in HER2-positive early breast cancer (EBC): Primary analysis of the open-label, randomised crossover PHranceSCa study. *Ann Oncol.* 2020;31:S306–7. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.287