

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Neoplasia da mama: Utilização de duplo bloqueio em terapêutica neoadjuvante**

**Andreia Isabel Ataíde Martins Teixeira**

Trabalho de Campo orientado pela Professora Doutora Maria de Fátima Pinela da Silva Mousinho de Palhares Falcão, Categoria de Professora Auxiliar Convidada e coorientado pela Dr.<sup>a</sup> Erica Rodrigues Viegas, Categoria de Assistente Convidada

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Neoplasia da mama: Utilização de duplo bloqueio em terapêutica neoadjuvante**

**Andreia Isabel Ataíde Martins Teixeira**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Trabalho de Campo orientado pela Professora Doutora Maria de Fátima Pinela da Silva Mousinho de Palhares Falcão, Categoria de Professora Auxiliar Convidada e coorientado pela Dr.<sup>a</sup> Erica Rodrigues Viegas, Categoria de Assistente Convidada

**2021**

## Resumo

**Introdução:** O cancro da mama HER2-positivo era considerado de mau prognóstico até há cerca de duas décadas. Esta situação veio a alterar-se com a aprovação do trastuzumab, um agente anti-HER2, após ter sido demonstrado um aumento significativo da sobrevivência global e da sobrevivência livre de progressão na doença metastática, resultante da adição deste agente à quimioterapia citotóxica. Com a descoberta da possibilidade de heterodimerização entre recetores da família do HER2, foram aprovados novos fármacos, como o pertuzumab, que associado ao trastuzumab, veio proporcionar uma melhor taxa de resposta, em neoadjuvância. Neste estudo, pretende-se caracterizar a utilização de duplo bloqueio com trastuzumab + pertuzumab, em contexto neoadjuvante, no cancro da mama em estadio precoce e no cancro da mama localmente avançado e avaliar a resposta patológica completa (pCR) a esta terapêutica.

**Métodos:** Estudo descritivo, observacional e retrospectivo, que incluiu doentes adultas diagnosticadas com cancro da mama HER2-positivo, submetidas à terapêutica com duplo bloqueio, seguidas e tratadas no Serviço de Oncologia do Hospital São Francisco Xavier, entre 2016 e 2021.

**Resultados:** As doentes incluídas no estudo (n=24) apresentavam tumores HER2-positivos não metastizados, sendo a mediana de idades de 48 (26-69) anos. À data do diagnóstico, 14 (58,33%) apresentavam tumores operáveis, 6 (25,00%), tumores localmente avançados, 1 (4,17%) um tumor inflamatório, e 3 (12,50%), tumores designados “Não definido”. No momento da cirurgia, após receberem terapêutica neoadjuvante com duplo bloqueio associado a um taxano, 11 (45,83%) doentes tinham alcançado pCR. Destas 11, 7 (71,43 %) apresentavam recetores hormonais negativos. Quinze (62,5%) doentes realizaram mastectomia após terapêutica neoadjuvante. Das doentes em estudo, 75,00% apresentaram, pelo menos, uma reação adversa medicamentosa (RAM) durante o período de tratamento, sendo as mais frequentes: neutropenia (25,00%) e problemas gastrointestinais (41,67%).

**Conclusão:** A percentagem de doentes que alcançaram a pCR encontra-se em consonância com a obtida no ensaio clínico *Neosphere*, demonstrando a mais-valia da utilização do duplo bloqueio. A ausência de recetores hormonais poderá estar associada à obtenção de uma maior taxa de pCR. Esta terapêutica não está associada à ocorrência significativa de RAM graves. A mastectomia continua a ser o tipo de cirurgia mais realizado.

**Palavras-chave:** cancro da mama HER2-positivo; duplo bloqueio; pertuzumab; trastuzumab; resposta patológica completa (pCR).

## Abstract

**Background:** HER2-positive breast cancer was considered to have a poor prognosis until about two decades ago. This situation has changed with the approval of trastuzumab, an anti-HER2 agent, after it was demonstrated that its addition to the cytotoxic therapy resulted in a significant increase in the overall survival and in the progression-free-survival in metastatic breast cancer. With the discovery of the possibility of heterodimerization among receptors of the HER2 family, new drugs, such as pertuzumab, were approved, which combined with trastuzumab, provided a better response rate in neoadjuvant therapy. In this study, we intend to characterize the use of dual blockade with trastuzumab + pertuzumab, in a neoadjuvant context, in early-stage breast cancer and locally advanced breast cancer and to evaluate the pathological complete response (pCR) to this therapy.

**Methods:** An observational, descriptive, retrospective study was performed. It included adult patients diagnosed with HER2-positive breast cancer, undergoing dual blockade therapy, followed up and treated at Hospital São Francisco Xavier Oncology Service, between 2016 and 2021.

**Results:** The patients included in the study (n = 24) had non-metastasized HER2-positive tumors, with a median age of 48 (26-69) years. At the time of diagnosis, 14 (58.33%) had operable tumors, 6 (25.0%) had locally advanced tumors, 1 (4.17%) had an inflammatory tumor, and 3 (12.50%) had tumors designated “Non defined”. At the time of surgery, after receiving dual blockade neoadjuvant therapy associated with a taxane, 11 (45.83%) patients had achieved pCR. Of these, 7 (71.43%) had negative hormone receptors. Fifteen (62.5%) patients underwent mastectomy after neoadjuvant therapy. Seventy-five per cent of the patients included in the study had at least one adverse drug reaction (ADR) during the treatment period, the most frequent being: neutropenia (25.00%) and gastrointestinal effects (41,67%).

**Conclusion:** The percentage of patients who achieved pCR is in line with the one obtained in the *Neosphere* clinical trial, demonstrating the added value of using dual blockade. The absence of hormone receptors may be associated with a higher pCR rate. This therapy is not associated with the occurrence of serious ADR. Mastectomy remains the most commonly type of surgery performed.

**Keywords:** HER2-positive breast cancer; dual blockade; pertuzumab; trastuzumab; pathological complete response (pCR).

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Doutora Fátima Falcão, e às minhas co-orientadoras, Dr.<sup>a</sup> Erica Viegas e Dr.<sup>a</sup> Patrícia Cavaco, um grande agradecimento pela forma amável como sempre me receberam no Hospital de S. Francisco Xavier, local onde recolhi os dados necessários para a realização deste estudo e onde fiz o meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar. Agradeço toda a disponibilidade que sempre demonstraram para me receber e esclarecer as minhas dúvidas, tendo sido o seu apoio e sugestões de melhoria, uma ajuda fundamental para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos que tanto marcaram o meu percurso académico, em especial à Myriam, à Bárbara, à Maria Gabriela, à Teresa e ao Gonçalo, um agradecimento pelo companheirismo ao longo desta que foi a nossa passagem pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e que tão carinhosamente vou guardar na minha memória.

Aos meus pais, Fernando e Isabel, o maior dos agradecimentos pelo grande apoio e suporte durante toda a minha vida, especialmente nestes últimos cinco anos, nos quais, mesmo a quilómetros de distância, nunca me faltou nada e sempre fizeram tudo por mim. Um especial obrigada à minha mãe por, mesmo não sendo desta área, ter estado disponível e ter tido paciência para ler este trabalho na íntegra e ajudado na sua revisão ortográfica e gramatical assim como em todas as outras situações que foram surgindo durante o meu percurso e nas quais a sua opinião foi sempre muito valiosa.

## Lista de Abreviaturas

AC - doxorubicina + ciclofosfamida

ADCC - Toxicidade celular dependente de anticorpos

AIM - Autorização de introdução no mercado

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

ASCO-CAP - *American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists*

AUE – Autorização de utilização excepcional

BAV - Bloqueio atrioventricular

BRCA1 - BReast-CAnceR susceptibility gene 1

BRCA2 - BReast-CAnceR susceptibility gene 2

CA - Conselho de Administração

CDIS – Carcinoma ductal *in situ*

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CLIS – Carcinoma lobular *in situ*

DATS - Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde

DB – Duplo bloqueio

DD – *Dose-dense*

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

EMA – *European Medicines Agency*

ESMO - *European Society for Medical Oncology*

ET – Terapêutica endócrina

FEC - 5-fluorouracilo + epirrubicina + ciclofosfamida

FDA - *Food and Drug Administration*

FEVE - Fração de ejeção ventricular esquerda

GI - Gastrointestinais

HER2 - Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2

HSFX - Hospital São Francisco Xavier

HTA - Hipertensão arterial

IHC – Imunohistoquímica

IHS - Hibridação *in situ*

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MAP -Proteína cinase ativada pelo mitogénio

MDSC - Células supressoras de origem mieloide

NK – *Natural Killer*

pCR – Resposta patológica completa

PI3K - Fosfoinositídeo 3-quinase

QT – Quimioterapia

RAM – Reações adversas medicamentosas

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RE- Recetor de estrogénio

RP – Recetor de progestagénio

RT - Radioterapia

SIATS - Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

SNS – Serviço Nacional de Saúde

Th1 – Células T auxiliares 1

TIL - Linfócitos tumorais infiltrantes

TNBC – Cancro da mama triplo negativo

TNM - Tumor, Nódulos e Metástases

VTA - Valor Terapêutico Acrescentado



# Índice Geral

Resumo.....	2
Abstract .....	3
Agradecimentos.....	4
Lista de Abreviaturas .....	5
Índice Geral .....	7
Índice de Tabelas .....	8
Índice de Figuras .....	8
1. Introdução - Cancro da Mama .....	9
1.1. Epidemiologia e Etiologia .....	9
1.2. Anatomia da Mama .....	10
1.3. Fisiopatologia.....	11
1.4. Sinais, Sintomas e Prevenção.....	11
1.5. Avaliação Clínica, Estadiamento TNM, Fatores de Prognóstico.....	12
1.6. O cancro da mama HER2-positivo e o seu tratamento com duplo bloqueio em terapêutica neoadjuvante.....	17
1.7. Acesso ao Duplo Bloqueio em Neoadjuvância em Portugal.....	21
1.8. <i>Guidelines</i> ESMO para o Cancro da Mama Precoce (publicadas em 2019).....	22
1.9. <i>Guidelines</i> NCCN para o Cancro da Mama (Versão 1.2021).....	23
2. Objetivos .....	24
3. Materiais e Métodos .....	24
3.1. Desenho do Estudo .....	24
3.2. População e Amostra.....	24
3.3 Recolha de Dados.....	25
3.4. Análise Estatística.....	26
4. Resultados.....	26
5. Discussão.....	30
6. Conclusões.....	37
7. Referências Bibliográficas.....	38
8. Anexos.....	43
8.1. Anexo I - Níveis de evidência e graus de recomendação das <i>Guidelines ESMO</i>	
8.2. Anexo II - Categorias de Evidência e Concordância das <i>Guidelines NCCN</i>	

## **Índice de Tabelas:**

Tabela 1 – Caraterísticas de cada subtipo molecular.....	17
Tabela 2 – Esquemas de QT neoadjuvante administrados.....	28
Tabela 3 – Estadiamento pós-neoadjuvância no momento da cirurgia.....	28
Tabela 4 – Tipo de cirurgia realizada por tipo de resposta terapêutica obtida.....	29
Tabela 5 – Número de RAM ocorridas por doente.....	30
Tabela 6 – Resultados Obtidos no Presente Estudo vs. Resultados <i>Neosphere</i> .....	31
Tabela 7 – Percentagem de doentes que alcançaram a pCR no presente estudo e no <i>Neosphere</i> .....	32
Tabela 8 - Percentagem de doentes que alcançaram a pCR por recetor hormonal no nosso estudo e no <i>Neosphere</i> .....	33
Tabela 9 – RAM ocorridas no presente estudo e no ensaio clínico <i>Neosphere</i> .....	34

## **Índice de Figuras:**

Figura 1 – Anatomia da mama.....	10
Figura 2 – Estadios de prognóstico clínico.....	15
Figura 3 – Mecanismos moleculares de inibição do recetor HER2 do trastuzumab e pertuzumab.....	20
Figura 4 – Desenho do estudo.....	25

# 1. Introdução - Cancro da Mama

## 1.1. Epidemiologia e Etiologia

O cancro da mama é o tipo de cancro mais frequente e a principal causa de morte por doença oncológica nas mulheres a nível mundial. Em 2017, estimava-se que o cancro da mama viesse a aumentar para 85/100.000 habitantes na mulher, até 2021. (1)

Em 2020, o cancro da mama superou o cancro do pulmão nos dois sexos combinados, passando a ser a neoplasia maligna com maior incidência e a quinta mais mortal em todo o mundo. (2)

Portugal segue a mesma tendência, sendo o cancro da mama o mais incidente. Só no ano de 2020, foram registados 7041 novos casos e 1864 óbitos por esta doença. Contudo, entre 2018 e 2020, registou-se uma pequena diminuição dos valores da taxa de incidência e da taxa de mortalidade associada. (3,4)

Não obstante a incidência ser maior nos países mais desenvolvidos, verifica-se um rápido crescimento nos países em vias de desenvolvimento e uma tendência para o aumento da taxa de incidência a nível global. Apesar disso, a taxa de mortalidade tem diminuído em vários países altamente desenvolvidos, desde o final da década de oitenta do séc. XX, graças à combinação da deteção e diagnóstico precoce, bem como a regimes de tratamento mais eficazes. (1,5)

Os muitos estudos já realizados sobre a etiologia do cancro da mama permitem concluir sobre a existência de uma multiplicidade de fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, sendo apontados os seguintes: idade; fatores de predisposição genética; fatores reprodutivos (nuliparidade ou baixa paridade, menarca antes dos 12 anos de idade e nascimento do primeiro filho após os 30 anos); exposição a estrogénios (endógenos e exógenos); elevada densidade da mama; patologia benigna mamária; exposição a radiação ionizante; e fatores associados ao estilo de vida, tais como dietas de alto teor calórico, obesidade e o consumo de bebidas alcoólicas. (5–7)

No que diz respeito aos fatores genéticos, ter antecedentes familiares de cancro de mama, em parentes de primeiro grau, pode duplicar ou até triplicar o risco do seu desenvolvimento. (6) Cerca de 10% dos cancros de mama são hereditários e muitas vezes estão relacionados com mutações nos genes BRCA1 (17q21) e/ou BRCA2 (13q13). Estes são genes supressores de tumor que estão envolvidos na manutenção da integridade genómica e na resposta a danos no DNA. As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 estão associadas a uma herança autossómica

dominante e são mutações do tipo *missense*, que levam à perda de função, aumentando muito o risco de desenvolver cancro da mama. (8,9).

## 1.2. Anatomia da mama

A mama é um órgão globoso e glandular, que se situa na parede anterior e superior do tórax, apoiada sobre o músculo peitoral maior e que deriva da glândula sudorífera modificada. É composta por lóbulos (glândulas que produzem leite) que se ligam através de ductos (tubos que transportam o leite até ao mamilo), por estroma (tecido adiposo e tecido conjuntivo, que envolve os ductos e os lóbulos, além de vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nódulos linfáticos) e por tecido conjuntivo fibroso e ligamentos. (1,10,11)

O desenvolvimento deste órgão ocorre na adolescência e na idade adulta por ação de estímulos hormonais (estrogénios e progesterona) relacionados com o ciclo menstrual e com a secreção de prolactina produzida pela glândula pituitária por estimulação do mamilo. (1)

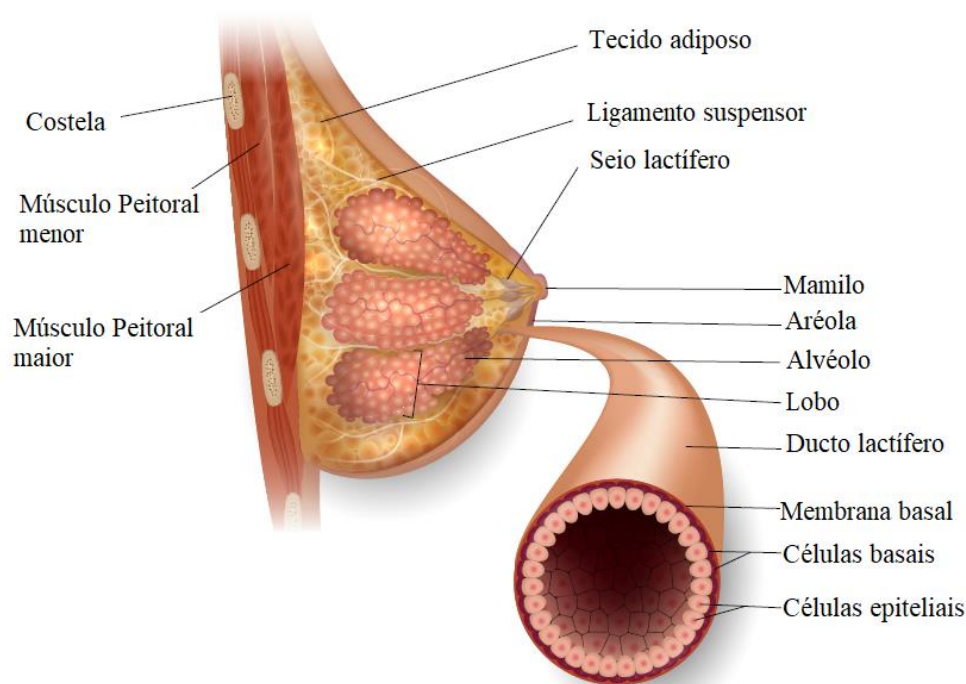


Figura 1 – Anatomia da mama [Adaptado de (11)]

### **1.3. Fisiopatologia**

O cancro da mama é uma doença heterogénea, quer do ponto de vista clínico, quer do ponto de vista morfológico. (5)

A maioria dos cancros da mama são provenientes de células epiteliais (carcinomas) e formam-se nos tecidos da mama, mais frequentemente nos ductos ou nos lóbulos. (10,11)

Os carcinomas subdividem-se em não invasivos (*in situ*), quando limitados aos ductos (CDIS) ou aos lóbulos (CLIS), e invasivos. Os carcinomas invasivos, carcinoma ductal de tipo não específico e carcinoma lobular, desenvolvem-se a partir dos ductos ou dos lóbulos para o tecido circundante, podendo disseminar-se por via linfática ou por via sanguínea para os nódulos linfáticos ou outras partes do corpo mais distantes, no caso do cancro de mama metastático. (10–12)

O cancro da mama pode ser também classificado quanto ao grau de evolução da doença. A classificação de cancro da mama precoce é atribuída quando este se mantém confinado à mama, sem metástases à distância, podendo ou não haver envolvimento dos gânglios linfáticos axilares. Quando existe disseminação para os gânglios linfáticos regionais, estamos perante um tumor localmente avançado. No caso do cancro da mama metastático estamos perante uma disseminação à distância, com envolvimento de outros órgãos. (12,13)

### **1.4. Sinais, Sintomas e Prevenção**

O aparecimento do cancro da mama pode estar associado a algumas alterações, tais como: presença de nódulos na mama, mudança no tamanho ou formato da mama, ondulação da pele ou espessamento do tecido mamário, mamilo invertido, erupção no mamilo, corrimento do mamilo, presença de inchaço ou nódulos na axila, dor ou desconforto na mama que não passa e ainda vermelhidão ou espessamento da pele. (12,14)

A mamografia de rastreio, incluída nos programas de rastreio precoce, e a autopalpação são fundamentais para um diagnóstico precoce. (1,15)

O rastreio mamográfico pode ser complementado com ecografia mamária, sendo esta recomendada no rastreio a mulheres entre os 50 e os 69 anos com densidade mamária elevada ou prótese mamária. (6,16)

A utilização da ressonância magnética, como método de rastreio complementar à mamografia, pode permitir a deteção da doença num estadio mais precoce, dada a sua sensibilidade, e está especialmente indicada na deteção do carcinoma ductal invasivo em mulheres de alto risco. (15) Contudo, não existe consenso sobre o efeito deste método na redução da mortalidade por cancro da mama. (6)

Na utilização destes métodos de rastreio, há que ter em conta o risco de sobrediagnóstico e tratamento excessivo, não havendo consenso em torno dos mesmos. Ainda assim, a implementação de programas de rastreio, em particular com mamografia, tem contribuído para a redução da mortalidade por cancro da mama, mas os benefícios *versus* riscos variam com base na idade do indivíduo, fatores de risco e frequência de rastreio. (6,17)

A *European Society for Medical Oncology* (ESMO) faz as seguintes recomendações para rastreio do cancro da mama (17) :

- Mamografia regular (anual ou a cada 2 anos) para mulheres de 50–69 anos [I, A];
- Mamografia regular para mulheres com idade entre 40-49 e 70-74 anos, embora a evidência para benefício seja menor [II, B];
- Ressonância magnética e mamografia anual (concomitante ou alternada) em mulheres com uma forte história familiar de cancro da mama, com ou sem mutações BRCA comprovadas [III, A].

## **1.5. Avaliação Clínica, Estadiamento TNM e Fatores de Prognóstico**

O diagnóstico de cancro da mama baseia-se nos resultados do exame clínico e imagiológico e é confirmado pela avaliação patológica do tumor. Os exames imagiológicos incluem, para além da mamografia bilateral de diagnóstico, o exame de ultrassom e, em alguns casos, a ressonância magnética (MRI). (17)

Perante um possível diagnóstico de cancro da mama é muito importante, para além da realização de um exame físico completo, a recolha de informações sobre: o historial médico do doente; história familiar que possa estar relacionado com cancro da mama, do ovário, ou outros tipos de cancro, a fim de verificar se existe risco genético; a idade da menarca; gravidezes anteriores; se a doente é pré ou pós-menopáusicas; e a utilização de contraceptivos orais ou de terapêutica de substituição hormonal. (1,17)

A confirmação da presença de um cancro requer a realização de uma análise patológica, através de uma biópsia ao tumor e aos nódulos linfáticos suspeitos, na qual se recolhe uma amostra de tecido. O diagnóstico patológico deve ser realizado antes de se iniciar qualquer tipo de tratamento e deve ser feito recorrendo a uma punção-biópsia por agulha ou, caso não seja possível, a uma biópsia aspirativa por agulha fina. Em casos raros de sucessivos resultados negativos na biópsia por agulha, pode ser necessária uma biópsia por incisão, com anestesia local. A biópsia pode ser realizada com o apoio de ressonância magnética, ultrassom ou mamografia. Durante a sua realização podem ser colocados cliques no tumor, de forma a marcar o local para futuros tratamentos e avaliações patológicas. (1,10,11,17)

O diagnóstico patológico final faz-se de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde e o sistema de estadiamento para Tumor, Nódulos e Metástases (TNM) da oitava edição da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), tendo em vista a estratégia terapêutica a seguir. Este sistema, em vigor desde 1 de janeiro de 2018, passou a incluir, não só grupos de estadio anatómico, mas também grupos de estadio de prognóstico, que incorporam testes de biomarcadores, permitindo determinar o prognóstico da doença e que constituirá um meio de auxílio na avaliação dos resultados do tratamento. (17,18)

O sistema TNM permite classificar o tumor quanto ao estadio clínico (cTNM) numa fase inicial e o estadio patológico (pTNM) após cirurgia. No caso de doentes que foram submetidos a terapêutica neoadjuvante, o estadio patológico final é dado pela letra y (ypTNM). Neste sistema de classificação, é atribuída uma pontuação ou número a cada letra (T, N e M), com base nos resultados dos testes realizados. O T classifica o tumor primitivo quanto à sua extensão e é avaliado por exame clínico e / ou imagem. O N permite fazer uma classificação quanto à ausência ou presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais e é um dos fatores de prognóstico mais importantes no cancro da mama em estadio inicial. O M classifica o tumor quanto à ausência ou presença de metástases à distância. A investigação de metástases à distância é feita em doentes que apresentem cancro da mama localmente avançado (T3 ou superior, N2 ou N3, M0) ou inflamatório e a doentes com sinais ou sintomas suspeitos de doença metastática. (11,17,18)

Os fatores de prognóstico mais importantes para a avaliação clínica do cancro da mama, para além do tamanho do tumor e o número de nódulos linfáticos regionais afetados são: a expressão de recetores hormonais, a expressão do recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), a histologia e grau do tumor, marcadores de proliferação como o Ki67 e a presença de linfócitos tumorais infiltrantes (TIL). (17)

A presença de recetores de estrogénio (RE) e recetores de progestagénio (RP) é testada por imunohistoquímica (IHC) e estes recetores são considerados positivos quando presentes em mais de 1% das células tumorais, sendo estes parâmetros considerados de bom prognóstico. (13,18)

O teste de HER2 deve ser realizado por IHC de acordo com as *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology–College of American Pathologists* (ASCO-CAP). O HER2 é definido como positivo por IHC (3+) quando mais de 10% das células apresentam uma coloração de membrana completa. No caso de o resultado ser equívoco (IHC 2+), deve ser realizado um teste por hibridação *in situ* (ISH) com a mesma amostra, ou pode realizar-se um teste IHC ou ISH com uma nova amostra. O teste de IHC é considerado positivo quando há uma razão de HER2/CEP17  $\geq 2,0$ . Numa situação de resultado positivo, o doente beneficiará de terapêutica anti-HER2. (13,17,19)

Para além dos fatores já referidos, importa determinar a graduação histopatológica do tumor, classificado em função da anormalidade das células tumorais em relação às células normais, a fim de quantificar a sua agressividade. Este procedimento deve ser aplicado a todos os carcinomas da mama invasivos. O *College of American Pathologists* recomenda a utilização do grau histológico combinado de *Nottingham* para determinar o grau do tumor. Avaliadas as suas características morfológicas, é-lhe atribuída uma nota numérica, de 1 a 4, sendo que, as células tumorais de grau 1 são muito semelhantes às normais e tendem a disseminar-se lentamente, enquanto que as classificadas com os graus 3 e 4 têm uma aparência diferente das células do tecido que lhe deu origem, crescem e disseminam-se rapidamente. (13,20)

A combinação do estadiamento TNM, com o grau histopatológico e a expressão dos recetores hormonais e do recetor HER2, indica o estadio de prognóstico clínico do tumor. Os estadios são quatro (I, II, III, IV), sendo que quanto mais elevado é o número, maior é o tumor ou a disseminação. Os estadios I, II e III, ainda podem dividir-se em A, B ou C, sendo que o estadio IV corresponde a tumores com metastização em qualquer localização. (13)





neoadjuvante. Neste sentido, as Guidelines *ESMO* indicam que o Ki67 tem valor preditivo à resposta à QT neoadjuvante [opinião de especialistas, A]; indicam, ainda, que existe ausência de valor prognóstico do Ki67 nos tumores HER2-positivo [I, A]. No entanto, vários estudos demonstraram que o valor de Ki67 após QT neoadjuvante, pode ser clinicamente útil na previsão do prognóstico do doente e na decisão quanto à terapêutica adjuvante, uma vez que um Ki67 elevado após QT neoadjuvante reflete uma alta proliferação celular no tumor residual, sugerindo persistência de doença e a necessidade de tratamento adjuvante subsequente. (17,21,23)

Por fim, pode também ter-se em conta o valor de TIL, que são células do sistema imunitário que se infiltram nos tumores e têm valor prognóstico no cancro da mama triplo negativo (TNBC) e no cancro da mama HER2-positivo, uma vez que o seu valor demonstrou ser preditor da resposta patológica completa (pCR) à QT neoadjuvante em estudos clínicos e o seu aumento parece estar ligado a um melhor prognóstico após terapêutica adjuvante. No entanto, o valor de TIL não deve ser usado para a tomada de decisões terapêuticas. (17) Os TIL podem ser células T citotóxicas CD8+, células T auxiliares 1 (Th1), macrófagos, células *natural killer* (NK) e células dendríticas, geralmente associadas à resposta anti-tumoral. Contudo, também podem ser células T reguladoras CD4+ (que expressam o fator de transcrição FOXP3) e células supressoras de origem mieloide (MDSC), comumente associadas a um efeito pró-tumorogénico, uma vez que promovem o crescimento do tumor. Assim, importa saber a composição dos TIL, como forma de perceber se o seu valor se associa a um bom ou mau prognóstico. (24,25)

No caso de doentes de alto risco, nomeadamente, com antecedentes pessoais ou familiares de cancro, doentes diagnosticados antes dos 50 anos ou com diagnóstico de TNBC antes dos 60 anos, podem ser aconselhados a fazer testes genéticos para verificar a presença de mutações BRCA1 e BRCA2. (17)

Feito o estadiamento e conhecidos os fatores de prognóstico, é possível classificar o tumor quanto ao seu subtipo, conforme indicado na tabela 1. (9,12,17)

<u>Caraterísticas</u>					
<u>Subtipo</u>	<u>HER2</u>	<u>Grau histopatológico</u>	<u>Expressão de RE</u>	<u>Expressão de RP</u>	<u>Proliferação (Ki67)</u>
<b>Luminal A</b>	-	Baixo	+ e elevada	+ e elevada	Baixa
<b>Luminal B</b>	-	Alto	+	Baixa	Alta
	+	Alto	+	Alta ou Baixa	Alta ou Baixa
<b>HER2-positivo</b>	+	G2 ou G3	Baixa ou -	Baixa ou -	Média a alta
<b>TNBC</b>	-	Alto	-	-	Alto

Tabela 1 – Caraterísticas de cada subtipo molecular

Desta forma é possível fazer uma avaliação clínica fundamentada, tendo em vista a tomada de decisão terapêutica mais adequada.

## **1.6. O cancro da mama HER2-positivo e o seu tratamento com duplo bloqueio em terapêutica neoadjuvante**

Durante muito tempo, o cancro da mama com sobreexpressão do recetor HER2, responsável por 15-20% dos cancros da mama, esteve associado à imagem de uma doença agressiva e de um pior prognóstico. (26) Contudo, nas últimas duas décadas, com a aprovação do trastuzumab pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1998, e, mais tarde, pela *European Medicines Agency* (EMA), no ano 2000, assistiu-se a uma verdadeira revolução no tratamento deste tipo de cancro. Mais recentemente, a aprovação do pertuzumab em associação com o trastuzumab, denominado duplo bloqueio, veio proporcionar uma melhor taxa de resposta em neoadjuvância. (27,28)

O HER2 caracteriza-se por ser uma glicoproteína transmembranar pertencente a uma família da tirosina cinase, da qual também fazem parte o HER1 (recetor do fator de crescimento epidérmico [EGFR]), o HER3 e o HER4, e tem um papel fundamental nas vias de sinalização intracelular das células tumorais. Os recetores desta família são compostos por uma região extracelular de ligação ao ligando e um domínio intracelular tirosina-quinase. Estes recetores homo e heterodimerizam, permitindo a auto-fosforilação de moléculas de tirosina, que levam à

propagação da sinalização intracelular por meio de proteínas quinases ativadas por mitogénio (heterodímeros HER1 / HER2) e por vias de fosfoinosítideo 3-quinase (PI3K) (heterodímeros HER2 / HER3). (26,29)

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal recombinante que se liga ao domínio extracelular IV do HER2, bloqueando a sua clivagem e inibindo a sinalização. Para além disso, também ativa a toxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). (26)

No resumo das características do medicamento (RCM), o trastuzumab tem indicação para ser utilizado em doentes com cancro da mama metastizado ou em estadios precoces, cujos tumores apresentem sobre-expressão do HER2 ou amplificação do gene HER2. (30) No tratamento da doença metastática, a adição do trastuzumab à QT citotóxica aumentou significativamente a sobrevivência global (25,1 versus 20,3 meses;  $p = 0,046$ ) e a sobrevivência livre de progressão (7,4 versus 4,6 meses;  $p < 0,001$ ). (31) No que se refere ao cancro da mama em estadio precoce, o trastuzumab pode ser utilizado: em associação com paclitaxel ou docetaxel, na sequência de QT adjuvante com doxorubicina e ciclofosfamida; em associação com QT adjuvante constituída por docetaxel e carboplatina; ou em associação com QT neoadjuvante, seguido de terapêutica adjuvante com trastuzumab, no cancro da mama localmente avançado (incluindo inflamatório) ou tumores de diâmetro  $> 2$  cm. (30)

Apesar da eficácia demonstrada com a utilização de trastuzumab, verificou-se que alguns doentes eram resistentes à terapêutica, sendo um dos mecanismos propostos para esta resistência, a possibilidade de heterodimerização entre os recetores da família EGFR. Surgiu assim a necessidade de encontrar novas estratégias terapêuticas direcionadas para o recetor HER2, para que se pudesse aumentar a resposta através da combinação de dois agentes anti-HER2 com mecanismos de ação complementares. (29,32) Neste sentido, foi aprovado o pertuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga no subdomínio II do HER2, inibindo a sinalização intracelular iniciada pelo ligando em duas vias de sinalização principais, a proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAP) e PI3K. A inibição destas vias de sinalização impede o crescimento celular. Adicionalmente também intervém na ADCC. (26,27,29,33)

Com base nos resultados do estudo CLEOPATRA, o pertuzumab foi aprovado em 2012 pela FDA e, em 2013, pela EMA, para o tratamento de primeira linha em doentes com cancro da mama metastático HER2-positivo em combinação com trastuzumab e QT. Esta combinação resultou numa sobrevida global mediana de 56,5 meses, comparado com 40,8 meses obtidos no

grupo que fez trastuzumab e docetaxel, demonstrando-se a mais-valia e eficácia da utilização do pertuzumab. (27,34)

Em 2013, baseada nos resultados do ensaio multicêntrico, aberto, de fase II e aleatorizado *NeoSphere*, a FDA concedeu uma aprovação acelerada para a utilização combinada de pertuzumab, trastuzumab e QT como terapêutica neoadjuvante de doentes com cancro da mama HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estadio inicial com alto risco de recidiva. Mais tarde, em 2015, a EMA também autorizou a utilização de pertuzumab neste contexto. (35) Neste estudo, doentes com cancro da mama HER2-positivo foram aleatorizados para receber uma das seguintes terapêuticas neoadjuvantes: pertuzumab/docetaxel; trastuzumab/docetaxel; pertuzumab/trastuzumab/docetaxel; e pertuzumab/trastuzumab. A percentagem alcançada de pCR, definida como a ausência de células neoplásicas invasivas no exame microscópico do tumor primário no momento da cirurgia (ypT0), após terapêutica sistémica, foi significativamente superior naqueles que receberam pertuzumab em combinação com trastuzumab e docetaxel relativamente aos que receberam trastuzumab e docetaxel (45,8% vs 29,0%,  $p = 0.0141$ ) ou pertuzumab e docetaxel (24%). (26,27,36–38)

Mais recentemente, em 2017, com base no ensaio clínico de fase III APHINITY, a FDA aprovou a utilização do pertuzumab com trastuzumab e QT em contexto de adjuvância no tratamento do cancro da mama HER2-positivo em estadio precoce com alto risco de recidiva. (39) Após um acompanhamento médio de 45,4 meses, o estudo APHINITY mostrou uma redução de 19% (HR=0,81;  $p=0,0446$ ) no risco de recorrência ou morte em doentes aleatorizados para receber pertuzumab em comparação com doentes aleatorizados para receber placebo. (36) Em 2018, a EMA também aprovou a utilização de pertuzumab para estas situações. (40)

Neste momento, no seu RCM, o pertuzumab tem indicação para utilização nos contextos acima referidos, para os quais foi aprovado.

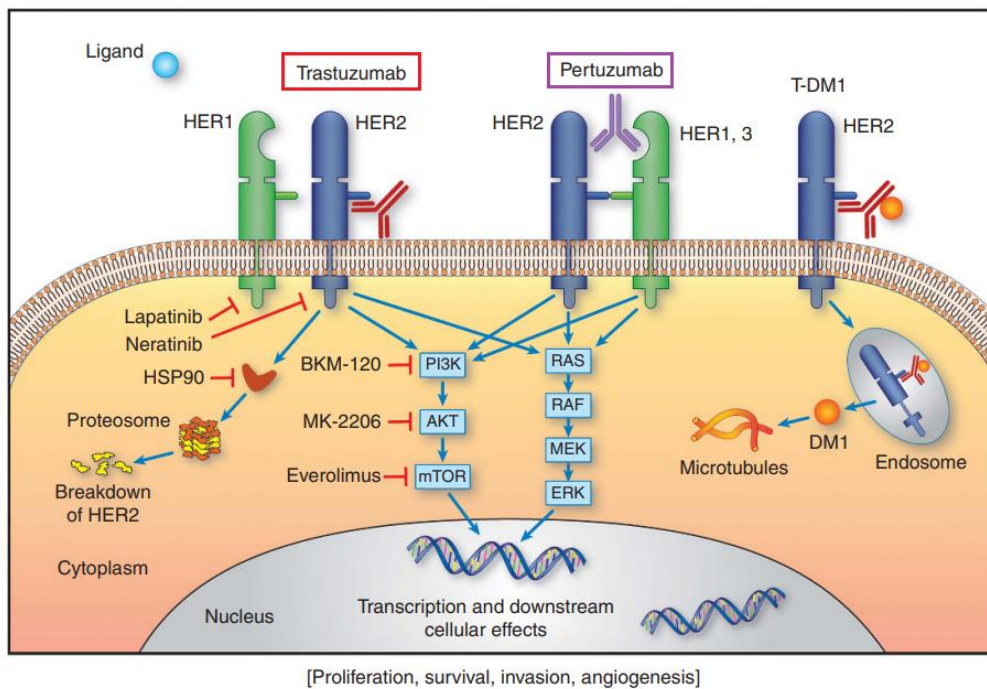


Figura 3 – Mecanismos moleculares de inibição do recetor HER2 do trastuzumab e pertuzumab [Adaptado de (41)]

Com a utilização da neoadjuvância tem-se verificado que a pCR está associada a uma taxa de sobrevida livre de doença e taxa de sobrevida global bastante favorável, sendo as principais vantagens da terapêutica neoadjuvante: a possibilidade de redução do tumor, permitindo que, doentes que inicialmente não seriam candidatos a cirurgia o passem a ser; e possibilitar que doentes nas quais inicialmente estava previsto realizarem mastectomia, possam realizar cirurgia conservadora da mama. (13,42)

Na cirurgia conservadora da mama é apenas removido o tumor e uma pequena parte do tecido normal circundante, conservando-se grande parte da mama. Este tipo de cirurgia também é habitualmente designado de lumpectomia ou tumorectomia. A designação de mastectomia é dada ao tipo de cirurgia em que toda a mama é removida. Contudo, esta pode ser de vários tipos. Na mastectomia simples, o tecido mamário é todo removido mas conservam-se os nódulos linfáticos nas axilas. Na mastectomia radical, tanto o tecido mamário como os nódulos linfáticos nas axilas e os músculos peitorais são removidos. A mastectomia radical modificada difere apenas da referida anteriormente no sentido em que se conservam os músculos peitorais. (43)

Têm sido feitos vários estudos que procuram estabelecer uma relação entre a obtenção de pCR após terapêutica neoadjuvante e a realização de cirurgia conservadora da mama. Apesar de a obtenção de pCR se traduzir num melhor prognóstico no que diz respeito à sobrevivência a

longo prazo, isso não se tem traduzido num aumento da realização de cirurgias conservadoras da mama, sendo que ainda há muitas doentes a realizar mastectomia, apesar de a sobrevivência nos dois tipos de cirurgia ser semelhante. No entanto, estes estudos referem como limitações, a falta de informações genéticas ou informações relativas a biomarcadores moleculares e o desconhecimento de fatores relacionados com a abordagem do cirurgião e com o doente, que muitas vezes opta pela mastectomia, devido ao receio do reaparecimento do tumor, pelo que, a realização de novos estudos deve considerar estes fatores. (42,44)

### **1.7. Acesso ao Duplo Bloqueio em Neoadjuvância em Portugal**

Em Portugal, os medicamentos que já obtiveram autorização de introdução no mercado (AIM), inclusive novas indicações terapêuticas, têm de passar por um processo de avaliação prévia hospitalar, com uma conclusão positiva, para que possam ser utilizados pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Caso esse processo de avaliação ainda não tenha sido concluído, os hospitais do SNS podem requerer à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) uma autorização de utilização excecional (AUE) do medicamento, sempre que se verifique ausência de alternativa terapêutica ou em que o doente corra risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves. (45)

Até ao momento, o Pertuzumab ainda só foi avaliado em duas situações, tendo apenas sido o pedido deferido para uma delas. Em 2015 foi avaliado para utilização em associação com trastuzumab e docetaxel, em doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo, metastizado ou localmente recorrente não ressecável, que não tenham recebido previamente tratamento anti-HER2 ou QT para a sua doença metastática. Esta associação demonstrou vantagem terapêutica relativamente ao regime comparador docetaxel + trastuzumab. (46) Em 2019, foi avaliado para a utilização em associação com trastuzumab e QT para tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama HER2 positivo em estadio precoce com elevado risco de recidiva. No entanto, não demonstrou valor terapêutico acrescentado (VTA) nesta indicação, acabando o pedido por ser indeferido. (33)

A utilização do pertuzumab com o trastuzumab em neoadjuvância em estadios precoces de cancro da mama ainda não foi avaliada pelo INFARMED, não tendo sido demonstrado, até ao momento, VTA. Assim, para acesso ao duplo bloqueio nestas situações, são requeridos pedidos para casos específicos. É realizado um parecer com descrição da história clínica e fundamentação da imprescindibilidade do tratamento para o doente em causa. Este



parecer é sujeito a avaliação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e pelo Conselho de Administração (CA) da instituição e, após a suas validações, será submetido um pedido de “Autorização para doente específico” no portal do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS). (45) O pedido é avaliado pela Direção de Avaliação de Tecnologias de Saúde (DATS) e, só depois de uma resposta positiva, poderá prosseguir-se com esta terapêutica no doente em causa.

### **1.8. Guidelines ESMO para o Cancro da Mama Precoce (publicadas em 2019)**

As *Guidelines* da ESMO para o tratamento do cancro da mama em estadio precoce sugerem as seguintes recomendações (17):

- Os cancros HER2-positivos devem ser tratados com QT associada a terapêutica anti-HER2, com a possível exceção de casos selecionados com risco muito baixo, como tumores T1aN0 [I, A].
- A terapia anti-HER2 pode ser combinada com QT não baseada em antraciclinas. Pode ser combinada também com terapêutica endócrina (ET) e radioterapia (RT) [I, A]. O uso concomitante de QT e trastuzumab é mais eficaz que o tratamento sequencial [I, A].
- A terapêutica (Neo) Adjuvante com trastuzumab é altamente eficaz e este deve ser administrado a todas as doentes com cancro de mama HER2-positivo em estadio precoce que não têm contraindicações para seu uso, com as possíveis exceções de casos selecionados com risco muito baixo, como tumores T1aN0 [I, A].
- O duplo bloqueio com trastuzumab/pertuzumab pode ser considerado em doentes de alto risco, definido como N-positivo ou RE-negativo, pela duração de 1 ano, começando antes ou depois da cirurgia [I, A; Pontuação ESMO-MCBS v1.1: B].
- A terapêutica primária sistémica deve ser usada para reduzir a extensão da cirurgia em cancros localmente avançados e grandes que sejam operáveis, em particular quando a mastectomia é necessária devido ao tamanho do tumor [I, A]. Também deve ser considerada em todos os doentes com tumores > 2 cm para os quais a QT é considerada necessária, em particular nos subtipos TNBC e HER2-positivo [I, B].
- A abordagem neoadjuvante deve ser utilizada preferencialmente em subtipos muito sensíveis a QT, como o TNBC e o HER2-positivo, em tumores com > 2 cm e/ou positivos para nódulos axilares [II, A].



## 1.9. *Guidelines* NCCN para o Cancro da Mama (Versão 1.2021)

De acordo com as *guidelines* NCCN para o cancro da mama: (13)

- Doentes com tumores HER2-positivos devem ser tratados com terapêutica neoadjuvante que integre trastuzumab, podendo ser também incluído um regime que tenha pertuzumab a doentes com cancro da mama HER2-positivo em estadio inicial  $\geq$  pT2 ou  $\geq$  pN1. (Categoria 2A)
- São candidatos a terapêutica neoadjuvante: (Categoria 2A)
  - Doentes com cancro da mama inoperável (cancro da mama inflamatório; nódulos axilares cN2 volumosos; doença nodal cN3 ou tumores cT4);
  - Doentes com cancro da mama operável (doença HER2-positiva e TNBC, se  $cT \geq 2$  ou  $cN \geq 1$ ; tumor primário de grande volume em relação ao tamanho da mama numa doente que deseje a conservação da mama; doença cN + com probabilidade de se tornar cN0 com terapêutica neoadjuvante);
  - Doentes nos quais a cirurgia definitiva pode ser adiada.
- No que diz respeito aos regimes terapêuticos que combinem a utilização de trastuzumab e pertuzumab, é recomendado:

Como regime preferencial:

- TCHP (docetaxel/carboplatina/trastuzumab/pertuzumab) (Categoria 2A);

Como regime útil em certas circunstâncias:

- AC seguido de T + trastuzumab + pertuzumab (doxorrubicina/ciclofosfamida seguida de paclitaxel mais trastuzumab e pertuzumab) (Categoria 2A);

Como outro regime recomendado:

- AC seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab (doxorrubicina/ciclofosfamida seguida docetaxel + trastuzumab + pertuzumab) (Categoria 2A).

## 2. Objetivos

O presente estudo tem como objetivos:

- caracterizar a utilização de duplo bloqueio com trastuzumab + pertuzumab, em contexto neoadjuvante, em doentes com diagnóstico de cancro da mama em estadio precoce e cancro da mama localmente avançado, que receberam tratamento com duplo bloqueio, no Hospital São Francisco Xavier (HSFX);
- avaliar a resposta patológica completa (pCR) a esta terapêutica;
- identificar e analisar as reações adversas medicamentosas (RAM) que decorreram durante o tratamento com duplo bloqueio na amostra em estudo.

## 3. Materiais e Métodos

### 3.1. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e descritivo.

### 3.2. População e Amostra

Foram incluídas no estudo doentes adultas ( $\geq 18$  anos) diagnosticadas com cancro da mama HER2-positivo, não metastizado, para as quais foi aprovada pelo INFARMED terapêutica com duplo bloqueio (trastuzumab + pertuzumab) em neoadjuvância. As doentes foram seguidas e tratadas no Serviço de Oncologia do HSFX, entre 2016 e 22 de abril de 2021.

As doentes foram tratadas com Trastuzumab + Pertuzumab + QT. Estão protocolados pelo serviço de oncologia 4 ciclos de Pertuzumab: um ciclo de indução (840 mg), seguido de 3 ciclos de 420 mg antes do procedimento cirúrgico.

Durante o período de estudo iniciaram terapêutica 27 doentes. Foram excluídas na análise três doentes, uma delas, por apenas ter realizado um ciclo de tratamento com pertuzumab, por ter desenvolvido uma reação grave relacionada com a perfusão. As outras duas foram excluídas por apresentarem tumores síncronos na mama esquerda e na mama direita, sendo que um dos tumores era HER2-negativo. Obteve-se, assim, uma população final de vinte e quatro doentes elegíveis para o presente estudo.

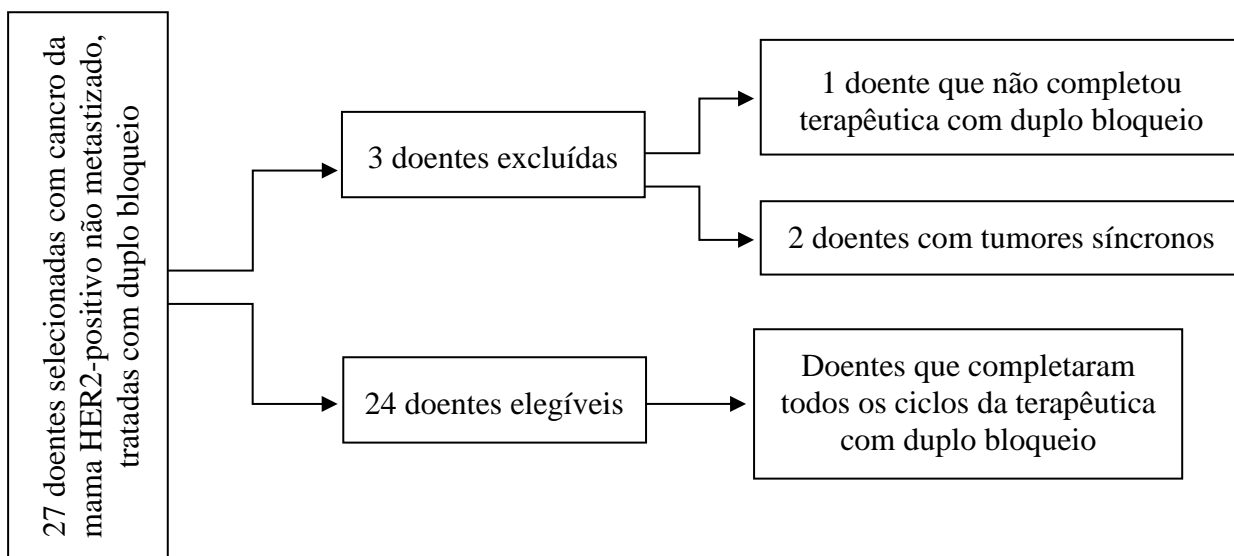


Figura 4 – Desenho do estudo

Tendo em consideração o estadiamento TNM dos tumores da presente amostra, foi feita a classificação do tipo de tumores (operável, localmente avançado ou inflamatório), de acordo com o ensaio clínico *Neosphere*, que levou à aprovação de pertuzumab em utilização combinada com trastuzumab e QT como terapêutica neoadjuvante de doentes com cancro da mama HER2-positivo, localmente avançado, inflamatório ou em estadio inicial com alto risco de recidiva. No ensaio clínico *Neosphere* os tumores foram classificados como: operável quando T2-3, N0-1 e M0; localmente avançado quando T2-3, N2-3 e M0 ou T4a-c, qualquer N e M0; e inflamatório quando T4d, qualquer N e M0. Uma vez que no presente estudo havia tumores nos quais o seu estadio N era desconhecido, não sendo possível classificá-los como operável, localmente avançado ou inflamatório, o seu tipo foi designado como sendo “Não definido”.

A Resposta Patológica Completa (pCR) foi definida como ausência de células neoplásicas invasivas no exame microscópico do tumor primário aquando da cirurgia.

### 3.3 Recolha de dados

Os dados necessários foram recolhidos por consulta do processo clínico e registados em base de dados criada para o efeito. Todos os dados foram tratados como estritamente confidenciais,

com anonimização irreversível, ficando disponíveis apenas para os membros da equipa de investigação no formato essencial para atingir os objetivos do estudo.

### **3.4. Análise Estatística**

Os dados foram recolhidos e analisados no programa Excel versão 2104. Foi realizada análise descritiva: frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas nominais ou ordinais e medidas de localização e dispersão para as variáveis quantitativas numéricas.

## **4. Resultados**

A amostra em estudo incluiu 24 mulheres, com uma mediana de idades, à data do diagnóstico, de 48 anos (DP=10,5), tendo a mais nova 26 e a mais velha 69 anos de idade. Destas 24 doentes, 16 (66,67%) encontravam-se na faixa etária abaixo dos 55 anos e 8 (33,33%) na faixa acima dos 55 anos. Catorze (58,33%) doentes estavam na fase pré-menopáusia e 10 (41,67%) na fase pós-menopáusia.

Foram recolhidos os dados relativos à presença/ausência de recetores hormonais (RP e RE), dos valores do marcador de proliferação Ki67, do estadiamento TNM, da graduação histopatológica do tumor, do tipo histológico e do seu subtipo.

No que diz respeito à presença de recetores hormonais: 7 (29,17%) das 24 mulheres não apresentavam RE e as restantes 17 (70,83%) apresentavam positividade para os mesmos; 8 (33,33%) mulheres não apresentavam RP, ao contrário das restantes 16 (66,67%). Com base nesta análise, verificou-se que, no conjunto dos RH, 17 (70,83%) mulheres eram positivas para, pelo menos, um dos recetores (RE + e/ou RP +) e 7 (29,17%) eram negativas (RE – e RP –).

Recolhidos os valores de Ki67 de acordo com os valores de *cut-off* considerados nas *Guidelines* ESMO para o Cancro da Mama em Estadio Precoce (publicadas em 2019), 6 (25,00%) doentes apresentavam valores de Ki67 entre os 10% e os 30% e 18 (75,00%) doentes apresentavam tumores com uma alta taxa de proliferação, com valores de Ki67 superiores a 30%.

Relativamente à classificação TNM, foram obtidos os seguintes resultados: 11 (45,83%) tumores em estadio T2, 8 (33,33%) em estadio T3 e 5 (20,83%) em estadio T4; 8 doentes (33,33%) apresentavam tumores de estadio N0, 8 (33,33%) de estadio N1, 4 (16,67%) de estadio N2

e as restantes 4 (16,67 %) apresentavam metástases nos gânglios linfáticos regionais, não tendo sido possível, no entanto, saber qual o seu estadió N, pelo que foram classificadas como N+.

No que concerne à graduação histopatológica, 14 (58,33%) doentes tinham tumores de grau 2, 9 (37,50%) tinham tumores de grau 3 e, no caso de uma (4,17%) doente, este dado não constava no processo clínico. Com base nestas informações procedeu-se assim à determinação do estadió de prognóstico clínico do tumor tendo-se chegado à seguinte classificação: 9 (37,50%) doentes apresentava um tumor de estadió IB, 4 (16,67%) de estadió IIA, 2 (8,33%) de estadió IIB, 5 (20,83%) de estadió IIIA e 4 (16,67%) de estadió IIIB.

Relativamente à classificação do tumor, de acordo com a classificação utilizada no ensaio clínico *Neosphere*, verificou-se que: 14 (58,33%) doentes apresentavam tumores operáveis, 6 (25,00%) apresentavam tumores localmente avançados, 1 (4,17%) apresentava um tumor inflamatório e em 3 (12,50%) doentes os tumores foram designados como sendo “Não definido”.

Quanto à classificação biomolecular, 17 (70,83%) doentes apresentavam tumores de subtipo luminal B e 7 (29,17%) de subtipo HER2. A grande maioria, 20 (83,33%) tumores, eram carcinomas invasivos de tipo não específico (NST); 1 (4,17%) era DCSI e 3 (12,50%) eram carcinomas ductais invasivos.

Todas as doentes em estudo foram tratadas com trastuzumab + pertuzumab + QT baseada em taxanos (docetaxel ou paclitaxel). No entanto, antes de receberem esta terapêutica, todas elas fizeram ciclos de QT que na grande maioria foi baseado em antraciclina (doxorrubicina) associada a um agente alquilante (ciclofosfamida). Este esquema apenas foi diferente numa doente que fez FEC, isto é, 5-fluorouracilo (anti-metabolito) associado a epirrubicina (antraciclina) e ciclofosfamida. Das doentes que fizeram ciclos de doxorrubicina + ciclofosfamida (AC), 14 efetuaram tratamento em regime de *dose-dense* (DD), no qual a periodicidade do ciclo é de 14/14 dias, enquanto que no regime convencional a periodicidade do ciclo é de 21/21 dias. As frequências absolutas e relativas do número de doentes que fez cada um dos esquemas de QT neoadjuvante encontram-se na tabela 2.

Esquema de QT neoadjuvante administrado	Número de doentes
AC seguido de Paclitaxel + DB	8 (33,33%)
AC DD seguido de Paclitaxel + DB	10 (41,67%)
AC seguido de Docetaxel + DB	1 (4,17%)
AC DD seguido de Docetaxel + DB	4 (16,67%)
FEC seguido de Docetaxel + DB	1 (4,17%)

Tabela 2 – Esquemas de QT neoadjuvante administrados

Quanto ao tipo de cirurgia realizado na amostra em estudo, 13 (33,33%) doentes realizaram mastectomia radical modificada (MRM), 2 (8,33%) realizaram mastectomia simples (MS) e 6 (25,00%) realizaram tumorectomia. Para 1 (4,17%) das doentes não foi possível conhecer o tipo de cirurgia realizado, por esta ter sido efetuada fora do HSFX. Houve 2 doentes (8,33%) que, à data da recolha de dados, ainda se encontravam a fazer terapêutica neoadjuvante com duplo bloqueio (DB).

À data da cirurgia, verificou-se que em 11 (45,83%) das 24 doentes em estudo foi alcançada pCR. Verificou-se ainda que 10 (41,67%) mulheres alcançaram a pCR e nódulos linfáticos negativos e 1 (4,17%) alcançou a pCR, mas manteve nódulos linfáticos positivos. Apesar de nem todas as doentes terem atingido pCR, em todas elas os tumores reduziram de tamanho, excepto numa doente cujo estadiamento do tumor primário não se alterou com o tratamento e o número de nódulos linfáticos positivos era superior no final do tratamento neoadjuvante. O estadiamento pós terapêutica neoadjuvante, obtido para os diferentes tumores da presente amostra, no momento da cirurgia, está representado na tabela 3.

Estadiamento pós neoadjuvância	Número de doentes
ypT0 N0	10 (41,67%)
ypT0 N1	1 (4,17%)
ypT1a N0	3 (12,50%)
ypT1b N0	1 (4,17%)
ypT1c N0	2 (8,33%)
ypTmi N1a	1 (4,17%)
ypT1b N1a	1 (4,17%)
ypT2 N0	1 (4,17%)
ypT2 N2a	2 (8,33%)
Ainda em terapêutica NA	2 (8,33%)

Tabela 3 – Estadiamento pós-neoadjuvância no momento da cirurgia

Na tabela 4, pode observar-se a relação entre o tipo de resposta obtida após terapêutica neoadjuvante e o tipo de cirurgia realizado.

Tipo de Cirurgia	pCR	
	Não (n = 11)	Sim (n = 11)
Mastectomia radical modificada (MRM)	8 (72,73%)	5 (45,45%)
Mastectomia simples (MS)	0 (0,00%)	2 (18,18%)
Sem dados	1 (9,09%)	0 (0,00%)
Tumorectomia	2 (18,18%)	4 (36,36%)

Tabela 4 – Tipo de cirurgia realizada por tipo de resposta terapêutica obtida

No sentido de melhor conhecer a população em estudo foram analisadas as comorbilidades que as doentes apresentavam: 4 (16,67%) doentes tinham hipertensão arterial (HTA) controlada com medicação, 3 (12,50%) tinham dislipidemia, 2 sofriam de obesidade (8,33%), 1 (4,17%) tinha um sopro cardíaco desde nascença, 1 (4,7%) apresentava doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e bloqueio atrioventricular (BAV), 1 (4,17%) apresentava *situs inversus*, 2 (8,33%) tinham história prévia de cancro da mama e nas restantes 13 (54,17%) não havia registo de comorbilidades.

Com o propósito de analisar a segurança da terapêutica neoadjuvante administrada durante o estudo, foram analisadas as RAM que se encontram descritas no RCM, bem como RAM atribuídas ao tratamento (DB + QT baseada em taxanos) que não se encontravam descritas e que apresentavam relação temporal com o tratamento. Verificou-se que 75,00% das doentes em estudo tiveram, pelo menos, uma RAM durante o período de tratamento, tal como se pode observar na tabela 5. Em 6 (25,00%) doentes não se encontravam descritas RAM. Com esta análise constatou-se que, entre as RAM mais frequentes estão a neutropenia (25,00%), problemas gastrointestinais (GI) (41,67%), problemas gerais (33,33%) e afeções da pele e do tecido subcutâneo (37,50%). A análise mais detalhada das RAM ocorridas, está descrita no capítulo seguinte, na tabela 9, no qual é feita uma comparação com as RAM ocorridas no ensaio clínico *Neosphere*. Em 5 das 6 doentes em que ocorreu neutropenia, a QT foi adiada pelo menos uma vez durante o tratamento. A hipersensibilidade ocorrida numa (4,17%) doente também levou ao adiamento da QT por 1 semana. Nas 2 doentes (8,33%) em que ocorreu neurotoxicidade, foi suspensa a QT com taxanos, tendo as doentes, no entanto, continuado o tratamento com DB (pertuzumab + trastuzumab). De todas as RAM referidas nos processos clínicos consultados, nenhuma delas estava descrita como sendo de grau 3 ou superior.

Total de doentes com RAM	18/24 (75,00%)
Nº de RAM por doente	
1	2 (8,33%)
2	5 (20,83%)
3	2 (8,33%)
4	3 (12,50%)
5	2 (8,33%)
6	2 (8,33%)
7	2 (8,33%)

Tabela 5 – Número de RAM ocorridas por doente

## 5. Discussão

O cancro da mama é uma das neoplasias com maior incidência e mortalidade a nível mundial e 15-20% dos cancros da mama sobreexpressam o recetor HER2, estando associados a um pior prognóstico. Nas últimas duas décadas, a utilização de estratégias terapêuticas direcionadas para este recetor, vieram aumentar muito as taxas de resposta e proporcionar um melhor prognóstico no cancro da mama HER2-positivo. O ensaio clínico *Neosphere* permitiu estabelecer a eficácia e segurança da utilização combinada de pertuzumab e trastuzumab com QT em neoadjuvância no cancro da mama HER2-positivo não metastizado. No presente estudo, procurou-se observar e descrever os resultados desta terapêutica na prática clínica. Dadas as limitações, por se tratar de um estudo retrospectivo, e tendo em conta o reduzido tamanho da amostra (24 doentes), face à população do ensaio clínico *Neosphere* (107 doentes), o que dificulta a realização de uma análise comparativa, procurou-se analisar as diferenças e semelhanças entre os resultados obtidos nos dois estudos, os quais constam na tabela 6.

É de salientar que o ensaio *Neosphere* teve como critério de inclusão doentes que não tivessem recebido terapêutica prévia para cancro. No presente estudo, este critério não foi aplicado, sendo que a amostra inclui duas mulheres com história prévia de tumor na mama.

Os dados relativos aos valores de Ki67, graduação histopatológica, estadió de prognóstico clínico, subtipo de tumor, tipo histológico e comorbilidades foram recolhidos no sentido de caracterizar a amostra em estudo. No entanto, estes dados não entraram na análise comparativa, uma vez que no ensaio clínico *Neosphere* não foram apresentadas estas variáveis.

No que diz respeito ao esquema de QT administrado, para além do DB associado a um taxano, as doentes do nosso estudo receberam doxorubicina + ciclofosfamida (AC) e uma delas



recebeu 5-fluorouracilo + epirrubicina + ciclofosfamida (FEC), em neoadjuvância, enquanto que no ensaio *Neosphere*, todas as doentes receberam FEC em adjuvância.

	<b>Resultados (DB + Taxano) (n = 24)</b>	<b>NeoSphere (DB + Docetaxel) (n = 107)</b>
<b>Mediana de idades (anos, range)</b>	48 (26-69)	50 (28-77)
<b>Recetores hormonais</b>		
<b>RE + e/ou RP +</b>	17 (70,83%)	50 (47%)
<b>RE - e RP -</b>	7 (29,17%)	57 (53%)
<b>Tipo de tumor</b>		
Operável	14 (58,33%)	65 (61%)
Localmente avançado	6 (25,00%)	32 (30%)
Inflamatório	1 (4,17%)	10 (9%)
Não definido	3 (12,50%)	
<b>Estadiamento nódulos linfáticos (N)</b>		
+	4 (16,67%)	
N0	8 (33,33%)	31 (29%)*
N1	8 (33,33%)	53 (50%)*
N2	4 (16,67%)	22 (21%)*
<b>Resposta ao tratamento NA</b>		
<b>pCR</b>	11 (45,83%)	49 (45,8%)
<b>pCR e N - aquando da cirurgia</b>	10 (41,67%)	42 (39,3%)
<b>pCR e N + aquando da cirurgia</b>	1 (4,17%)	7 (6,5%)

\*Dados desconhecidos para um doente.

Tabela 6 – Resultados Obtidos no Presente Estudo vs. Resultados *Neosphere*

Verificou-se que a mediana de idades à data do diagnóstico, nos dois estudos, foi semelhante.

No que diz respeito aos recetores hormonais, na amostra em estudo a percentagem de doentes com RE + e/ou RP + foi muito superior à percentagem de doentes com RE – e RP -, o que não se verificou no ensaio *Neosphere*, em que ambos os valores eram muito próximos.

A proporção relativa de cada tipo de tumor é muito semelhante nos dois estudos, verificando-se uma maior incidência de tumores operáveis, representando estes mais de 50% nas duas amostras. A este tipo de tumor, seguem-se os tumores localmente avançados, com percentagens muito próximas entre si, observando-se o mesmo para os tumores inflamatórios. O facto de no nosso estudo haver tumores designados como “Não definidos”, contrariamente ao que acontece no *Neosphere*, pode explicar as pequenas diferenças observadas na tabela.

No que se refere ao estadiamento dos nódulos linfáticos, no ensaio *Neosphere* o número de tumores de estadio N1 representava 50% da amostra, enquanto que no nosso estudo

predominaram tumores de estadios N0 e N1, em igual proporção, representando, cada um deles, 33,33% do total da amostra. A presença de 4 tumores (16,67%) relativamente aos quais não se conseguiu definir o número de gânglios linfáticos positivos, poderá explicar estas diferenças.

Quanto aos resultados obtidos com a terapêutica neoadjuvante, a percentagem de doentes que alcançaram pCR aquando da cirurgia foi idêntica nos dois estudos (45,83%) registando-se também semelhanças, quer nas doentes que alcançaram pCR na lesão primária e nos nódulos linfáticos, quer nas que alcançaram pCR na lesão primária e que mantiveram ou aumentaram o número de nódulos linfáticos. Contudo, tal como já foi referido, duas doentes da presente amostra ainda se encontravam a realizar o tratamento à data de recolha dos dados, pelo que não se sabe que tipo de resposta ao tratamento vieram a apresentar.

Tal como no ensaio clínico, também foi avaliada a percentagem de doentes que alcançaram a pCR por classificação do tumor, cujos resultados se apresentam na tabela 7.

Classificação do tumor	% de doentes que alcançaram a pCR	
	Resultados (DB + Taxano) (n = 24)	NeoSphere (DB + Docetaxel) (n = 107)
Operável	35,71 % (n=14)	47,7 % (n=65)
Localmente avançado	50,0 % (n=6)	43,8 % (n=32)
Inflamatório	100,0 % (n=1)	40,0 % (n=10)
Não definido	66,67% (n=3)	

Tabela 7 – Percentagem de doentes que alcançaram a pCR no presente estudo e no *Neosphere*

Das doentes que tinham tumores classificados como operáveis, uma menor percentagem (35,71%) alcançou a pCR em relação ao ensaio *Neosphere* (47,7%). Inversamente, no caso das doentes com tumores localmente avançados, verificou-se uma percentagem superior (50,00%) à do ensaio *Neosphere* (43,8%). Na nossa amostra, a única doente com um tumor classificado como inflamatório também alcançou a pCR. Dado o reduzido tamanho da amostra de tumores inflamatórios, este último resultado tem um valor muito limitado. Os resultados desta análise estão também condicionados pela existência de 3 tumores designados como “Não definidos”, dos quais 2 (66,67%) alcançaram a pCR.

Relativamente à presença/ausência de recetores hormonais e a sua possível influência na resposta ao tratamento, foram avaliados os resultados, que se apresentam na tabela 8.

Recetores hormonais	% de doentes que alcançaram a pCR	
	Resultados (DB + Taxano) (n = 24)	NeoSphere (DB + Docetaxel) (n = 107)
RE + e/ou RP +	35,29 % (n=17)	26,0 % (n=50)
RE - e RP -	71,43 % (n=7)	63,2% (n=57)

Tabela 8 - Percentagem de doentes que alcançaram a pCR por recetor hormonal no nosso estudo e no *NeoSphere*

À semelhança do ensaio *NeoSphere*, a percentagem de doentes que alcançaram a pCR foi superior naquelas cujos recetores hormonais, tanto os RE como os RP, eram negativos.

No presente estudo, verificou-se que, dentro do grupo de mulheres que obteve pCR, a maioria acabou por fazer mastectomia (45,45% fez MRM e 18,18% fez MS), e 36,36% realizaram tumorectomia, tal como está representado na tabela 4. Esta análise não foi feita no *NeoSphere*. Neste ensaio, o que consta é a percentagem de doentes (23,2%) que realizou cirurgia conservadora da mama, ao invés da mastectomia que tinha sido planeada antes do início da terapêutica.

Relativamente à segurança do estudo, foram recolhidas as RAM ocorridas durante a administração da terapêutica neoadjuvante, cujos resultados se apresentam na tabela 8, bem como as RAM reportadas durante o período de estudo do ensaio *NeoSphere* para o braço de tratamento que juntou DB (pertuzumab + trastuzumab) + docetaxel.

	<b>Resultados (DB + Taxano) (n = 24)</b>	<b>NeoSphere (DB + Docetaxel) (n = 107)</b>
<b>Total de doentes com RAM</b>	18/24 (75,00%)	105/107 (98.13%)
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		
Neutropenia	6/24(25,00%)	64/107 (59.81%)
<b>Problemas cardíacos</b>		
Palpitações	2/24 (8,33%)	5/107 (4.67%)
Disfunção ventricular esquerda	--	6/107 (5,61%)
<b>Problemas oculares</b>		
Aumento de lacrimejo	1/24 (4,17%)	8/107 (7.48%)
<b>Problemas gastrointestinais</b>		
Náuseas	2/24 (8,33%)	71/107 (66.36%)
Diarreia	5/24 (20,83%)	55/107 (51.40%)
Vómitos	2/24 (8,33%)	39/107 (36.45%)
Obstipação	1/24 (4,17%)	14/107 (13.08%)
Alteração do trânsito intestinal	1/24 (4,17%)	--
Enfartamento	1/24 (4,17%)	--
<b>Problemas gerais</b>		
Fadiga	1/24 (4,17%)	35/107 (32.71%)
Inflamação da mucosa	1/24 (4,17%)	33/107 (30.84%)
Astenia	2/24 (8,33%)	29/107 (27.10%)
Pirexia	2/24 (8,33%)	25/107 (23.36%)
Edema periférico	2/24 (8,33%)	7/107 (6.54%)
Dor	3/24 (12,50%)	3/107 (2.80%)
Edema	1/24 (4,17%)	0/107 (0.00%)
Disfonia	1/24 (4,17%)	--
<b>Doenças do sistema imunológico</b>		
Hipersensibilidade a medicamentos	1/24 (4,17%)	6/107 (5.61%)
<b>Infeções</b>		
Infeção	1/24 (4,17%)	0/107 (0.00%)
<b>Ferida no pé com sinais inflamatórios</b>	2/24 (8,33%)	--
<b>Doenças do metabolismo e nutrição</b>		
Anorexia	1/24 (4,17%)	--
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		
Mialgias	1/24 (4,17%)	25/107 (23.36%)
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		
Cefaleias	1/24 (4,17%)	14/107 (13.08%)
Disgeusia	2/24 (8,33%)	16/107 (14.95%)
Neuropatia periférica	1/24 (4,17%)	6/107 (5.61%)
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		
Epistaxis	1/24 (4,17%)	11/107 (10.28%)
Congestão nasal	1/24 (4,17%)	--

Rinite	1/24 (4,17%)	--
<b>Doenças da pele e do tecido subcutâneo</b>		
Alopécia	5/24 (20,83%)	73/107 (68.22%)
Rash papular	1/24 (4,17%)	0/107 (0.00%)
Alterações nas unhas	3/24 (12,50%)	13/107 (12.15%)
Lesões cutâneas	3/24 (12,50%)	--
Pele seca	1/24 (4,17%)	2/107 (1.87%)
Eritrodisestesia palmo-plantar	1/24 (4,17%)	--
Blefarite	1/24 (4,17%)	--
<b>Afeções vasculares</b>		
Rubor	2/24 (8,33%)	5/107 (4.67%)
<b>Neurotoxicidade associada aos medicamentos</b>	2/24 (8,33%)	

Tabela 9 – RAM ocorridas no presente estudo e no ensaio clínico *Neosphere*

Neste estudo, 75,00 % das doentes tiveram, pelo menos, uma RAM. Este valor foi inferior ao obtido no ensaio *Neosphere* (98,13%). A neutropenia foi uma das RAM mais frequentes nos dois estudos, embora tenha ocorrido em maior percentagem nas doentes incluídas no estudo *Neosphere*.

O trastuzumab está associado a toxicidade cardíaca e, por isso, a sua utilização combinada com um outro agente anti-HER2 de mecanismo semelhante ao seu, neste caso, o pertuzumab, foi alvo de atenção redobrada durante os ensaios clínicos que levaram à aprovação desta terapêutica. (26) Para o estudo da segurança cardíaca, no ensaio *Neosphere*, foram analisadas as mudanças na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) durante o tratamento neoadjuvante. Contudo, no braço do estudo que combinou trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, não foram detetadas alterações significativas comparativamente à utilização de trastuzumab sozinho, uma vez que nenhuma das doentes em estudo apresentou alteração da FEVE para valores inferiores a 40%. (47) De acordo com as recomendações do RCM, a avaliação da FEVE deve ser efetuada antes do início de Perjeta (pertuzumab) e, em intervalos regulares, durante o tratamento com Perjeta (ex: uma vez durante o tratamento neoadjuvante e a cada 12 semanas no contexto adjuvante ou metastático). (36) No nosso estudo, esta informação não constava do processo clínico das doentes, sendo possível observar-se, através da tabela 8, que a única ocorrência cardíaca verificada foram palpitações em apenas duas (8,33%) doentes, tendo uma delas como comorbilidades HTA e obesidade. Também no *Neosphere* este tipo de ocorrência foi baixo (4,67%).

O aumento de lacrimejo, a hipersensibilidade aos medicamentos e ocorrência de rubor, tiveram uma baixa incidência nos dois estudos.

Dentro das RAM, verificou-se que os problemas GI foram dos mais frequentes. No *Neosphere* destacaram-se as náuseas (66,36%) e a diarreia (51,40%). No nosso estudo, a proporção de doentes com problemas GI foi inferior à verificada no *Neosphere*, sendo a de maior ocorrência, a diarreia (20,83%).

Tal como se pode ver na tabela 8, na categoria de problemas gerais são incluídas diferentes RAM. Na nossa amostra, a dor inclui reações como mastalgia (1/24), odinofagia (1/24) e otalgia (1/24) e o caso de edema refere-se a um edema palpebral (4,17%). Nesta categoria de RAM, a fadiga foi a reação mais prevalente no ensaio clínico (32,71%). No entanto, no nosso estudo apenas uma doente reportou fadiga (4,17%).

No *Neosphere* não ocorreram infeções. Na nossa amostra houve uma doente com uma infeção ocular (4,17%), que levou ao adiamento do tratamento. RAM identificadas neste estudo, como ocorrência de enfartamento, feridas com sinais inflamatórios, anorexia, congestão nasal, eritrodisestesia palmo-plantar, blefarite e neurotoxicidade aos medicamentos, também não foram reportadas no *Neosphere*.

Mialgias, afeções do sistema nervoso e epistaxis, tiveram uma baixa incidência na nossa amostra, e os resultados obtidos foram inferiores aos do ensaio *Neosphere*, no qual se destacaram as mialgias (23,36%).

Na categoria de RAM que engloba doenças da pele e do tecido subcutâneo, a reação mais prevalente nos dois estudos foi a alopecia. No entanto, em termos percentuais, esta foi muito superior no *Neosphere* (68,22%), comparativamente com o presente estudo (20,83%).

É importante salientar que, na consulta do processo clínico das doentes, a ocorrência de RAM, tais como a neutropenia, a hipersensibilidade a medicamentos e a neurotoxicidade a medicamentos aparece associada à terapêutica com taxanos.

No ensaio clínico *Neosphere* são distinguidas as RAM consideradas graves das não graves, sendo que a incidência das graves foi de apenas 22/107 (20,56%). Como nos processos clínicos consultados no âmbito deste estudo, as RAM ocorridas não foram classificadas como graves, apenas este tipo de RAM foi considerada na análise comparativa (tabela 8).

## 6. Conclusões

Relativamente ao indicador primário deste estudo, verificou-se que a taxa de resposta patológica completa ao tratamento em contexto de vida real foi idêntica à obtida no ensaio clínico *Neosphere*. Estes resultados demonstram a mais valia da utilização do pertuzumab combinado com trastuzumab e QT em neoadjuvância no cancro da mama HER2-positivo não metastizado.

A análise por subgrupos de recetores hormonais, mostrou que a ausência dos mesmos poderá estar associada à obtenção de uma maior taxa de pCR.

No que diz respeito à segurança da utilização da terapêutica em estudo, a análise de RAM demonstrou que, apesar da sua elevada ocorrência, não se registaram casos de RAM graves. As RAM mais complicadas e que levaram à suspensão ou ao adiamento da QT neoadjuvante estavam relacionadas, na sua maioria, com a administração de taxanos e não propriamente com a administração combinada de pertuzumab e trastuzumab.

Constatou-se que, independentemente da obtenção ou não de pCR, a maioria das doentes em estudo realizou mastectomia, apesar de um dos objetivos da terapêutica neoadjuvante consistir na substituição deste tipo de cirurgia por cirurgia conservadora da mama.

A realização deste tipo de estudos, em contexto de vida real, é importante para comprovar a efetividade dos resultados obtidos em contexto de ensaio clínico.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, este não permitiu a análise aprofundada dos acontecimentos tal como sucederia num estudo prospetivo. Seria interessante seguir estas doentes a longo prazo de forma a obter dados como a taxa de sobrevivência livre de progressão e a taxa de sobrevivência livre de doença. Para além disso, também seria interessante comparar os resultados obtidos neste estudo, com uma coorte histórica de doentes que apenas tivessem realizado terapêutica neoadjuvante com trastuzumab e QT.

## 7. Referências Bibliográficas

1. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Vol. 50, Biological Research. BioMed Central Ltd.; 2017.
2. International Agency for Research on Cancer. All cancers Fact Sheets. World Health Organization. [Internet]. 2020;419:199–200. [citado em 23 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-factsheet.pdf>
3. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today - Portugal Population Fact Sheets. World Health Organization. [Internet]. 2020;501:1–2. [citado 23 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
5. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr*. 2016;7(2):418–9.
6. Peairs KS, Choi Y, Stewart RW, Sateia HF. Screening for breast cancer. Vol. 44, *Seminars in Oncology*. Elsevier; 2017. 60–72 p.
7. Bevers TB, Ward JH, Ahrendt GM, Arun BK, Colditz GA. Breast Cancer Risk Reduction. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [Internet]. 2020; Version 1.2020. [citado em 15 de janeiro de 2021]. Disponível em: [https://www.nccn.org/guidelines/category\\_2](https://www.nccn.org/guidelines/category_2)
8. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer*. 2019;10(9):2109–27.
9. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Dec 1;5(1).
10. NCCN. Invasive Breast Cancer. NCCN Guidelines For Patients. [Internet]. 2020. [citado em 12 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=patients&id=16>



11. NCCN. Breast Cancer Ductal Carcinoma In Situ. NCCN Guidelines For Patients. [Internet]. 2020. [citado em 12 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=patients&id=30>
12. ESMO. What is Breast Cancer ? Let us answer some of your questions. ESMO Patient Guide Series. [Internet]. 2018. [citado em 12 de fevereiro de 2021]. Disponível em: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/breast-cancer>
13. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, AFT R, Agnese D, et al. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [Internet]. 2021. Version 1.2021. [citado 15 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
14. BCCANCER. Breast cancer - Signs and symptoms. [Internet]. [citado 15 de janeiro de 2021]. Disponível em: <http://www.bccancer.bc.ca/health-info/types-of-cancer/breast-cancer#The--basics>
15. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. Vol. 13, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2017. p. 1387–97.
16. Direcção Geral da Saúde. Abordagem Imagiológica da Mama Feminina. Norma nº 051. [Internet]. 2011. [citado em 24 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://nocs.pt/abordagem-imagiologica-mama-feminina/>
17. 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 followup. *Annals of Oncology*. 2019; 30(8):1194–220.
18. Joe BN. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. *UpToDate*. 2019;8.
19. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2105–22.
20. Taherian-Fard A, Srihari S, Ragan MA. Breast cancer classification: linking molecular mechanisms to disease prognosis. *Briefings on Bioinformatics*. 2014;16(3):461–74.
21. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, et al. The predictive value of Ki-67

- before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and metaanalysis. *Future Oncology*. 2017;13(9):843–57.
22. Penault-Llorca F, Radosevich-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2016;49(2):166–71.
  23. Li L, Han D, Wang X, Wang Q, Tian J, Yao J, et al. Prognostic values of Ki-67 in neoadjuvant setting for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncology*. 2017;13(11):1021–34.
  24. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B, et al. Assessing Tumorinfiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma in Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):235–51.
  25. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by the International TILS Working Group 2014. *Annals of Oncology*. 2015;26(2):259–71.
  26. Advani P, Cornell L, Chumsri S, Moreno-Aspitia A. Dual HER2 blockade in the neoadjuvant and adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Targets and Therapy*. 2015;7:321–35.
  27. Georges C, Elissar M. The updated use of dual HER2 blockade in breast cancer therapy: A project of an institutional experience. *Med Res Innov*. 2019;3(3):1–2.
  28. Herceptin. European Medicines Agency (EMA). [Internet]. [citado em 29 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin#productinformation-section>
  29. Yu L, Fu F, Li J, Huang M, Zeng B, Lin Y, et al. Dual HER2 Blockade versus a Single Agent in Trastuzumab-Containing Regimens for HER2-Positive Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Oncology*. Vol. 2020;2020.
  30. RCM trastuzumab. INFOMED. [Internet]. [citado em 2 de fevereiro de 2021]. Disponível em:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/herceptin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/herceptin-epar-product-information_pt.pdf)

31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, et al. Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against Her2 For Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(11):783–92.
32. Nahta R, Yu D, Hung MC, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2006;3(5):269–80.
33. Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento - Pertuzumab. Infarmed. [Internet]. 2019. [citado em 20 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%ABlico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Medicamento+Perjeta+%28pertuzumab%29+2019/e6128304-67ba-498a-9ffe-c14f5d5b9561>
34. Perjeta (pertuzumab). An overview of Perjeta and why it is authorised in the EU. EMA. [Internet]. 2018;44(0):1–2. [citado em 25 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
35. Assessment report - Perjeta. EMA. [Internet]. 2015;44(June). [citado em 25 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
36. Summary of Product Characteristics - Pertuzumab. EMA. [Internet]. 2017. [citado em 2 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
37. 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 Research and Treatment*. 2020;184(2):469–79.
38. Berg T, Jensen MB, Jakobsen EH, Al-Rawi S, Kenholm J, Andersson M. Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG). *The Breast*. 2020;54:242–7.
39. FDA grants regular approval to pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. FDA. [Internet]. [citado em 26 de março de 2021]. Disponível em:

- <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regularapproval-pertuzumab-adjuvant-treatment-her2-positive-breast-cancer>
40. Perjeta CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report. EMA. [Internet]. 2018;44(April). [citado em 26 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
  41. Singh JC, Jhaveri K, Esteva FJ. HER2-positive advanced breast cancer: Optimizing patient outcomes and opportunities for drug development. *Br J Cancer*. 2014;111(10):1888–98.
  42. Li X, Dai D, Chen B, Tang H, Wei W. Oncological outcome of complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast conserving surgery: a systematic review and metaanalysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017;15(1):1–8.
  43. Breast cancer - Surgery. BCCANCER. [Internet]. [citado em 29 de abril de 2021]. Disponível em: <http://www.bccancer.bc.ca/health-info/types-of-cancer/breast-cancer#Treatment>
  44. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, Viale G, Wong S, Santangelo M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breastconserving surgery in patients with early breast cancer: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2018;97:1–6.
  45. Autorização de Utilização Excepcional (AUE). Infarmed. [Internet]. [citado em 22 de março de 2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-usohumano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao\\_de\\_utilizacao\\_especial](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-usohumano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial)
  46. Relatório De Avaliação Prévia - Pertuzumab. Infarmed. [Internet]. 2015. [citado em 22 de março de 2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer+net\\_Perjeta.pdf/1587e72a-f75d-4698-b256-e91f4e5596d1](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Parecer+net_Perjeta.pdf/1587e72a-f75d-4698-b256-e91f4e5596d1)
  47. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, 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 Oncology*. 2012;13(1):25–32.

## 8. Anexos

**Anexo I** - Níveis de evidência e graus de recomendação das *Guidelines ESMO* (adaptado da Sociedade de Doenças Infecciosas da América – Sistema de Classificação do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos)

Níveis de Evidência	
<b>I</b>	Evidência de pelo menos um ensaio aleatorizado controlado de larga escala e de boa qualidade metodológica (pouco potencial para viés) ou meta-análises de ensaios aleatorizados bem conduzidos sem heterogeneidade.
<b>II</b>	Ensaos aleatorizados de pequena escala com suspeita de viés (baixa qualidade metodológica) ou meta-análises desses ensaios ou de ensaios com heterogeneidade demonstrada.
<b>III</b>	Estudos de coorte prospetivos.
<b>IV</b>	Estudos de coorte retrospectivos ou estudos de caso-controlo.
<b>V</b>	Opinião de especialistas e <i>cases reports</i> .
Graus de Recomendação	
<b>A</b>	Forte evidência de eficácia com elevado benefício clínico demonstrado. Fortemente recomendado.
<b>B</b>	Evidência forte a moderada para a eficácia mas com benefício clínico limitado. Geralmente recomendado.
<b>C</b>	Evidência insuficiente para a demonstrar eficácia e o benefício não supera o risco ou as desvantagens (eventos adversos, custos, etc). Opcional.
<b>D</b>	Evidência moderada para a ausência de eficácia e para o aparecimento de efeitos adversos. Geralmente não recomendado.
<b>E</b>	Forte evidência para a ausência de eficácia e aparecimento de efeitos adversos. Não recomendado.

**Anexo II** - Categorias de Evidência e Concordância das *Guidelines NCCN*

Categorias de Evidência e Concordância	
<b>Categoria 1</b>	Baseada em elevados níveis de evidência. Existe unanimidade entre os membros da NCCN em como a intervenção é apropriada.
<b>Categoria 2A</b>	Baseada em baixos níveis de evidência. Existe unanimidade entre os membros da NCCN em como a intervenção é apropriada.
<b>Categoria 2B</b>	Baseada em baixos níveis de evidência. Existe consenso entre os membros da NCCN em como a intervenção é apropriada.
<b>Categoria 3</b>	Baseada em qualquer nível de evidência existente. Não existe consenso entre os membros da NCCN de que a intervenção seja apropriada.