

Efetividade do Trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama HER-2+ no SUS

Effectiveness of adjuvant trastuzumab in women with HER-2+ breast cancer in the SUS

Joanna d'Arc Lyra Batista (<http://orcid.org/0000-0002-3703-2845>)^{1,2}
 Rafael José Vargas Alves (<http://orcid.org/0000-0002-6294-917X>)³
 Taís Belladona Cardoso (<http://orcid.org/0000-0003-2968-7275>)³
 Marcelo Moreno (<http://orcid.org/0000-0003-0244-9138>)¹
 Katsuki Arima Tiscoski (<http://orcid.org/0000-0003-0074-4272>)³
 Carisi Anne Polaczyk (<http://orcid.org/0000-0002-2447-2577>)²

Abstract *The aim of this study was to evaluate the effectiveness in a real-world study of adjuvant trastuzumab in women with HER-2+ initial breast cancer in overall survival and recurrence-free survival. A retrospective cohort study was conducted with women who had HER-2+ breast cancer treated with trastuzumab from July 2012 to May 2017 and followed up until July 2021. The death rate was 2.62 per 100 persons/year, and the incidence rate of recurrence was 7.52 per 100 persons/year. The probability of survival at 8.7 years was 85.9%, while the probability of recurrence-free survival in the same period was 62.8%. The use of trastuzumab proved to be effective in the adjuvant treatment of breast cancer in a public health service in southern Brazil. Prognostic factors associated with worse overall survival or relapse did not influence the natural history of the disease, except locally advanced disease at the beginning of treatment. The data presented may prove to be useful in helping to make decisions about whether to use trastuzumab in the treatment of initial or locally advanced breast cancer in the Brazilian SUS.*

Key words *Trastuzumab, Breast neoplasms, Effectiveness*

Resumo *O objetivo deste artigo é avaliar a efetividade em estudo de vida real do trastuzumabe adjuvante em mulheres com câncer de mama inicial HER-2 positivo na sobrevida global e livre de recidiva. Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva em mulheres com câncer de mama inicial HER-2 positivo atendidas no SUS, desde a incorporação da medicação. Trata-se de uma coorte retrospectiva com mulheres com câncer de mama HER-2 positivo, que foram tratadas entre julho de 2012 e maio de 2017 com seguimento até julho de 2021. A taxa de incidência de óbito foi de 2,62 por 100 pessoa/ano e a de recidiva foi de 7,52 por 100 pessoa/ano. A probabilidade de sobrevida em 8,7 anos foi 85,9%, enquanto a probabilidade de sobrevida livre de doença no mesmo período foi 62,8%. O uso de trastuzumabe se mostrou efetivo no tratamento adjuvante do câncer de mama em um serviço público de saúde no Sul do Brasil. Fatores prognósticos associados com pior sobrevida ou recidiva não influenciaram na história natural da doença, exceto doença localmente avançada no início do tratamento. Os dados apresentados podem vir a ser úteis em auxiliar na tomada de decisão sobre a manutenção ou não do uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama inicial ou localmente avançado no serviço público de saúde brasileiro.*

Palavras-chave *Trastuzumab, Neoplasias da mama, Efetividade*

¹ Universidade Federal da Fronteira Sul. Rodovia SC 459, Km 02, Sala 317, Fronteira Sul. 89801-001 Chapecó SC Brasil.

joanna.batista@uffs.edu.br

² Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Porto Alegre RS Brasil.

³ Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre RS Brasil.

Introdução

No Brasil, estima-se a ocorrência de cerca de 625 mil casos novos de câncer entre 2020 e 2022, sendo os tipos mais frequentes o de próstata nos homens e o de mama nas mulheres, excluindo os tumores de pele não melanoma. O câncer de mama é a neoplasia mais incidente e de maior mortalidade em mulheres no país, sendo estimados 66.280 novos casos no ano de 2020. O risco estimado é de 71,2 casos por 100 mil habitantes na região Sul, enquanto que no estado do Rio Grande do Sul foram estimados 4.050 casos novos em 2020¹.

Embora o câncer de mama seja relativamente de bom prognóstico se diagnosticado e tratado precocemente, as taxas de mortalidade por esse tipo de neoplasia continuam elevadas no Brasil¹. Em 2019, ocorreram 18.068 óbitos por câncer de mama feminina².

A superexpressão ou amplificação do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) ocorre em 18-30% das neoplasias malignas da mama³. As neoplasias que superexpressam receptores HER-2, têm sido apontadas como um tipo agressivo e com alto índice de recorrência após quimioterapia adjuvante³. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados ao receptor HER-2, como o trastuzumabe, vem mostrando benefícios em termos de sobrevida global e livre de recidiva, quando utilizados no tratamento adjuvante ou neoadjuvante do câncer de mama, associado à quimioterapia^{4,5}.

O trastuzumabe teve a sua recomendação para incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) após o parecer da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), em 2012, para o tratamento de câncer de mama inicial e localmente avançado^{6,7}. No entanto, o perfil dos pacientes tratados após a aprovação de uma medicação nova pode ser diferente dos pacientes arrolados em ensaios clínicos. É por isso, que os estudos com dados da vida real são importantes, pois avaliam o impacto clínico da incorporação de uma nova tecnologia em saúde em um perfil de pacientes que frequentemente não estão representados em estudos clínicos. Desta forma, avaliar o impacto da nova modalidade e verificar se os benefícios clínicos observados em estudos clínicos são confirmados também em populações mais heterogêneas é fundamental, principalmente para se determinar se a recomendação da incorporação de uma nova tecnologia deve ou não ser mantida⁸.

Até o momento, não houve uma avaliação do impacto clínico do uso do trastuzumabe no

SUS, conforme as recomendações da CONITEC^{6,7}, desde a sua incorporação na rede do SUS. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade do trastuzumabe (adjuvante ou neoadjuvante), em mulheres com câncer de mama HER-2 positivo, que receberam o seu tratamento exclusivamente no serviço público de saúde.

Métodos

O presente estudo foi um braço de um projeto maior intitulado “Determinação da Prevalência, sobrevida e mortalidade dos pacientes com câncer, que receberam tratamento e acompanhamento em um Hospital de Referência do Sul do Brasil: estudo retrospectivo com dados do Registro Hospitalar de Câncer”.

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo para análise de sobrevida com os dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) de um Hospital Filantrópico de referência no município de Porto Alegre-RS. O recrutamento foi feito por meio do resultado de exames moleculares, que classificavam o status HER-2 positivo do tumor, e anatomopatológicos disponíveis no RHC da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre de pacientes com diagnóstico de neoplasia mamária, de julho de 2012 a maio de 2017, sendo o seguimento com data final em 31 de julho de 2021. A coleta se deu com pacientes diagnosticadas a partir de julho de 2012 por ser um período após a incorporação do trastuzumabe pela CONITEC.

Dados complementares e não presentes no RHC foram resgatados por meio de busca ativa no prontuário das pacientes incluídas. As variáveis coletadas foram revisadas por dois oncologistas. Os critérios de inclusão foram mulheres com diagnóstico de câncer de mama com status HER-2 (incluindo Luminal HER-2), confirmado por meio de exame molecular SISH ou FISH e que estavam de acordo com as recomendações da CONITEC^{6,7}. Foram excluídas as mulheres transferidas de serviço de saúde após o diagnóstico. A lista com as mulheres incluídas no estudo foi submetida a conferência no Sistema de Mortalidade por meio de contato com o Núcleo de Informação em Saúde do estado do Rio Grande do Sul (Fonte SIM/NIS/DGTI/SES/RS) para busca do desfecho óbito.

A variável dependente ou evento de interesse do estudo foi o tempo decorrido desde a data do diagnóstico até a recidiva (loco-regional ou à distância), no caso de sobrevida livre de recidiva, ou até o óbito, no caso da sobrevida global. O tempo de seguimento para os casos considerados

como censura foi o período de tempo decorrido desde o diagnóstico até a data da última consulta levantada no período do término do estudo, em 31 de julho de 2021. A avaliação dos desfechos foi coletada no RHC e nos prontuários de acordo com registro de óbito e/ou recidiva da doença. As variáveis estudadas foram selecionadas de acordo com as constantes no registro, compreendendo fatores biológicos (faixa etária e status menopausal), clínicos (estadiamento, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, cirurgia, terapia endócrina e queda da fração de ejeção) e de seguimento (recidiva e óbito). A descrição do estadiamento foi de acordo com a AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) 7ª edição.

A recidiva foi definida por meio da evidência de recidiva em imagem (mamografia, tomografias e cintilografia óssea) e, quando disponível, confirmada por exame anatomopatológico.

Os registros foram revisados pelos pesquisadores, utilizando-se um questionário elaborado especificamente para a pesquisa. Os dados foram digitados em banco específico criado no RED-Cap (*Research Electronic Data Capture*). O RED-Cap é uma plataforma web segura, desenvolvida para auxiliar a coleta e armazenamento de dados em estudos de investigação científica. O *software* é disponível gratuitamente para as mais de 4.000 instituições que fazem parte do consórcio, como a Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Os dados foram analisados pelo *Software Stata 12* (Stata-Corp LP®, College Station, TX®). O estimador produto limite de Kaplan-Meier, método não paramétrico, foi utilizado para calcular a probabilidade, a média e a mediana de tempo de sobrevida livre de doença, geral e estratificado pela variável do modelo final. Utilizou-se o teste de log-rank para comparar se as curvas obtidas por categorias diferentes de uma mesma variável eram estatisticamente equivalentes.

Para identificação do uso do trastuzumabe como associado à recidiva e ao óbito global foram utilizados o modelo simples e o modelo múltiplo de riscos proporcionais de Cox utilizando-se a razão de riscos (*Hazard Ratio* [HR]) como medida de associação. Foi escolhido o modelo semi-paramétrico de riscos proporcionais de Cox por ser esse um modelo apto a estimar curvas de sobrevida quando são estudadas diversas variáveis explanatórias simultaneamente e tem-se mostrado um modelo muito útil em estudo de fatores de risco e prognósticos. Para avaliar a significância estatística foi utilizado o intervalo de confiança de 95%. As variáveis do modelo simples foram

também analisadas no modelo regressão de riscos proporcionais de Cox. Foi realizado o teste de assunção proporcional de Cox que é baseado nos resíduos de Schoenfeld após definir um modelo utilizando o “*stcox*”.

As variáveis significativas ($p \leq 0,20$) na análise utilizando o modelo simples foram introduzidas uma a uma, de acordo com sua significância estatística e importância clínico-epidemiológica, no modelo múltiplo, onde permaneciam se apresentassem uma significância estatística com p valor inferior a 0,05. Realizou-se a análise de resíduos de Cox-Snell para estimar o ajuste do modelo.

A pesquisa observou as normas sobre ética em pesquisa contidas na Resolução nº 466, de 2012, do Conselho Nacional de Saúde. O projeto no qual esse estudo está aninhado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Parecer nº 1.551.721, de 19 de maio de 2016).

Resultados

Foram incluídas na coorte 92 mulheres com diagnóstico de câncer de mama e status HER-2 positivo (com receptores hormonais positivos ou negativos) admitidas para tratamento na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre de julho de 2012 a maio de 2017. Destas, duas pacientes foram perdidas por óbito antes de iniciar o tratamento com o trastuzumabe, sendo a amostra final composta por 90 mulheres. Todas fizeram uso do trastuzumabe por um ano, de acordo com protocolo de esquema estendido de 52 semanas⁸: quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo, confirmado por exame molecular, com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (após cirurgia, inicialmente combinado à quimioterapia e até completar um ano de trastuzumabe), ou neoadjuvante (prévia à cirurgia, combinado à quimioterapia e continuado em monodroga após a cirurgia até completar um ano de tratamento). A maioria das pacientes (65,6%) tinha de 35 a 59 anos, sendo sete (7,8%) com idade inferior a 35 anos e 24 (26,7%) com 60 anos ou mais. Metade residia em outros municípios (50,0%), 35,6% residiam em Porto Alegre e 14,4% não tinham registro do município de residência. A maioria das pacientes (62,2%) tinha axila negativa e 32,2% tinham axila comprometida ao diagnóstico. A Tabela 1 apresenta características biológicas e clínicas das pacientes incluídas no estudo.

Tabela 1. Características das pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e tratamento complementar com trastuzumabe atendidas no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, 2012-2017.

Características	N (% válido)
Idade	
<35 anos	7 (7,8)
35 a 49 anos	22 (24,4)
50 a 59 anos	37 (41,1)
60 anos ou mais	24 (26,7)
Status menopausal	
Pré-menopausa	37 (41,1)
Pós-menopausa	47 (52,2)
Sem informação	6 (6,7)
Comprometimento da axila ao diagnóstico	
Axila negativa	56 (62,2)
Axila comprometida	29 (32,2)
Sem informação	5 (5,6)
Estadiamento clínico inicial*	
I	25 (27,8)
II	46 (51,1)
III	19 (21,1)
Tipo de cirurgia	
Cirurgia conservadora	51 (56,7)
Mastectomia	38 (42,2)
Sem registro	1 (1,1)
Quimioterapia neoadjuvante	
Sim	43 (47,8)
Não	47 (52,2)
Tipo de quimioterapia	
Sem antraciclina	9 (10,0)
Antraciclina e taxanos	81 (90,0)
Terapia endócrina adjuvante (n=88)	
Sim	52 (59,1)
Não	36 (40,9)
Queda da Fração de Ejeção (FE)** (n=88)	
Redução da FE maior que 10% do basal, com menos de 50% de FE	14 (15,9)
ICC sintomática: sintomas de ICC + redução da FE > 10% do basal, com < 50% de FE	5 (5,7)
Sem queda de FE	69 (78,4)

*Incluindo estágios A, B (I, II e III); ou C (estágio III). **Seis pacientes interromperam o uso do trastuzumabe devido à toxicidade cardíaca.

Fonte: Autores.

Análise de sobrevida global

Todas as pacientes incluídas no estudo, foram acompanhadas por um tempo médio de 61,8 meses (11,5-104,4). O período do seguimento

máximo do estudo correspondeu a 104,4 meses (8,7 anos). Durante o período de seguimento foram registrados 12 óbitos. Deste total, 11 óbitos (91,7%) ocorreram devido à progressão da neoplasia mamária (dados não apresentados nas tabelas). A densidade de incidência de óbito na coorte pelo período de acompanhamento do estudo foi de 2,62 por 100 pessoa/ano.

A Figura 1A mostra o gráfico por Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevida global até o tempo final de seguimento, 104,4 meses (8,7 anos), que foi de 85,9%. O último óbito ocorreu aos 46 meses (3,8 anos).

A Tabela 2 apresenta as frequências das variáveis de exposição estudadas, agrupadas em blocos, de acordo com a incidência de óbito durante o período total do estudo. Além disso, é possível verificar o modelo simples das associações entre os fatores estudados e o risco para óbito, com o *Hazard ratio* (HR), IC95% e valor de *p*. O valor de *p* para o teste de proporcionalidade dos riscos está também descrito na tabela e esse pressuposto foi respeitado por todas as variáveis ($p > 0,05$).

Foram introduzidas no modelo de regressão: estadiamento inicial do câncer III (HR 4,25; IC95%: 1,37-13,2); ausência de terapia endócrina adjuvante (HR 2,12; IC95%: 0,67-6,70); quimioterapia adjuvante (HR 0,38; IC95%: 0,11-1,26); quimioterapia neoadjuvante (HR 2,50; IC95%: 0,75-8,30); e pré-menopausa (HR 2,59; IC95%: 0,76-8,86).

O modelo final da regressão de Cox multivariada da associação entre as exposições estudadas e o óbito respeitou o pressuposto de proporcionalidade de *hazard* ($p = 0,751$). A variável que permaneceu no modelo final foi estadiamento inicial do câncer classificado como III A, B ou C apresentando HR=4,25 com intervalo de confiança a 95% de 1,37-13,2 ($p = 0,012$).

A Figura 1B mostra a estimativa da probabilidade de sobrevida global pelo método Kaplan-Meier e teste de *log-rank*, com intervalo de confiança de 95%, estratificado pela variável do modelo final: estadiamento inicial do câncer (I ou II A/B; III A, B ou C). O valor *p* do teste *log-rank* foi de 0,0064.

Análise de sobrevida livre de doença

Durante o período de seguimento foram registradas 31 recidivas. A densidade de incidência de recidiva na coorte pelo período de acompanhamento do estudo foi de 7,52 por 100 pessoa/ano.

A Figura 2A mostra o gráfico por Kaplan-Meier da probabilidade de sobrevida livre da do-

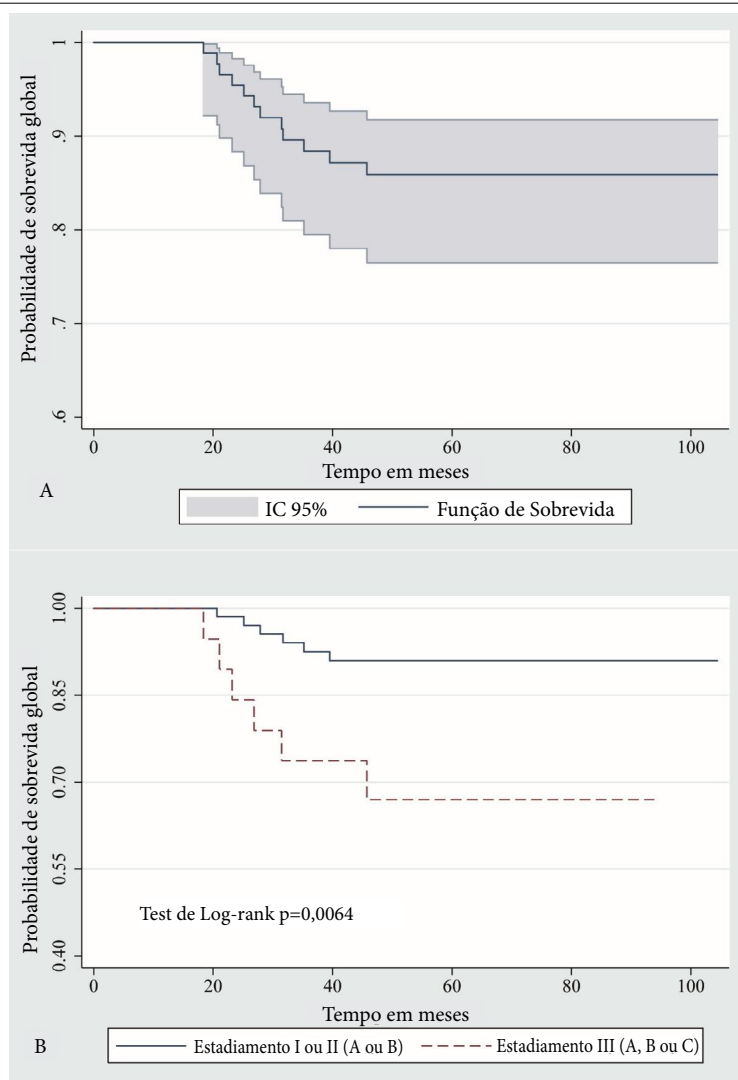


Figura 1. Estimativa da probabilidade de sobrevida global, por *Kaplan-Meier*. A) Em 104,4 meses (8,7 anos) de seguimento, com IC95%; B) Estratificado por estadiamento inicial com teste de *log-rank*.

Fonte: Autores.

ença até o tempo final de seguimento, 104 meses (8,7 anos), que foi de 62,8%. A última recidiva foi observada em 5,2 anos de seguimento.

As frequências das variáveis de exposição estudadas (agrupadas em blocos, de acordo com a incidência de recidiva durante o período total do estudo), além do modelo simples das associações entre os fatores estudados e o risco para recidiva, com o *Hazard ratio*, IC95% e valor de *p* estão apresentadas na Tabela 3. Onde também é possível verificar o valor de *p* para o teste de proporcionalidade dos riscos. Esse pressuposto foi respeitado por todas as variáveis ($p > 0,05$).

Foram introduzidas no modelo de regressão: estadiamento inicial do câncer III (HR 3,20; IC95%: 1,55-6,62); quimioterapia neoadjuvante (HR 2,52; IC95%: 1,20-5,28); quimioterapia adjuvante (HR 0,38; IC95%: 0,18-0,79); ausência de terapia endócrina adjuvante (HR 2,12; IC95%: 1,04-4,30); e pré-menopausa (HR 1,84; IC95%: 0,88-3,83).

O modelo final da regressão de Cox multivariada da associação entre as exposições estudadas e a recidiva respeitou o pressuposto de proporcionalidade de *hazard* ($p = 0,564$). A variável que permaneceu no modelo final foi estadiamento

Tabela 2. Distribuição de frequências e modelo simples de Cox dos fatores biológicos e clínicos associados ao óbito em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e tratamento complementar com trastuzumabe atendidas no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, 2021.

	Óbito		HR bruto (IC95%)	p	Teste de proporcionalidade p
	Sim n (%)	Não n (%)			
Variáveis Biológicas					
Grupo Etário					
50 anos ou mais	07 (58,3)	54 (69,2)	1,0		
Menos de 50 anos	05 (41,7)	24 (30,8)	1,70 (0,54-5,36)	0,364	0,8880
Status menopausal					
Pós-menopausa	04 (36,4)	43 (58,9)	1,0		
Pré-menopausa	07 (63,6)	30 (41,1)	2,59 (0,76-8,86)	0,129	0,8627
Variáveis Clínicas					
Estadiamento inicial do câncer					
I ou II (A ou B)	06 (50,0)	65 (83,3)	1,0		
III (A, B ou C)	06 (50,0)	13 (16,7)	4,25 (1,37-13,2)	0,012	0,7514
Tipo de cirurgia realizada					
Mastectomia	06 (50,0)	32 (41,0)	1,0		
Cirurgia conservadora	06 (50,0)	46 (59,0)	0,70 (0,23-2,18)	0,543	0,2911
Quimioterapia neoadjuvante					
Não	04 (33,3)	44 (56,4)	1,0		
Sim	08 (66,7)	34 (43,6)	2,50 (0,75-8,30)	0,135	0,9702
Quimioterapia adjuvante					
Não	08 (66,7)	33 (42,3)	1,0		
Sim	04 (33,3)	45 (57,7)	0,38 (0,11-1,26)	0,114	0,9643
Tipo de quimioterapia					
Sem antraciclina	01 (8,33)	08 (10,3)	1,0		
Antraciclina e taxanos	11 (91,7)	70 (89,7)	1,17 (0,15-9,07)	0,880	0,7549
Terapia endócrina adjuvante					
Sim	05 (41,7)	47 (61,8)	1,0		
Não	07 (58,3)	29 (38,2)	2,12 (0,67-6,70)	0,198	0,7619
Queda da fração de ejeção					
Não	08 (66,7)	61 (80,3)	1,0		
Sim	04 (33,3)	15 (19,7)	1,80 (0,54-5,98)	0,337	0,0762

HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Autores.

inicial do câncer classificado como III A, B ou C apresentando HR=3,05 com intervalo de confiança a 95% de 1,47-6,33 ($p=0,003$); não ter realizado terapia endócrina adjuvante apareceu no modelo final com um p valor *borderline* de 0,054, apresentando HR=2,01 e IC95% de 0,99-4,10.

A Figura 2B mostra a estimativa da probabilidade de sobrevida livre de recidiva pelo método Kaplan-Meier e teste de *log-rank*, com intervalo de confiança de 95%, estratificado pela variável estadiamento inicial do câncer (I ou II A/B; III A, B ou C). O teste de *log-rank* para igualdade das curvas do Kaplan-Meier, quando o $p < 0,05$, ratifica as diferenças estatísticas entre as curvas.

Qualidade do ajuste dos modelos

A análise dos resíduos de Cox-Snell mostrou que as funções de risco seguem muito próximas à linha de 45 graus e pode-se dizer com base nos resultados obtidos que os modelos de Cox para sobrevida global e livre de recidiva apresentaram ajuste global e qualidade de predição bons (dados não apresentados).

Discussão

Os dados analisados foram relacionados às primeiras pacientes que foram submetidas ao trata-

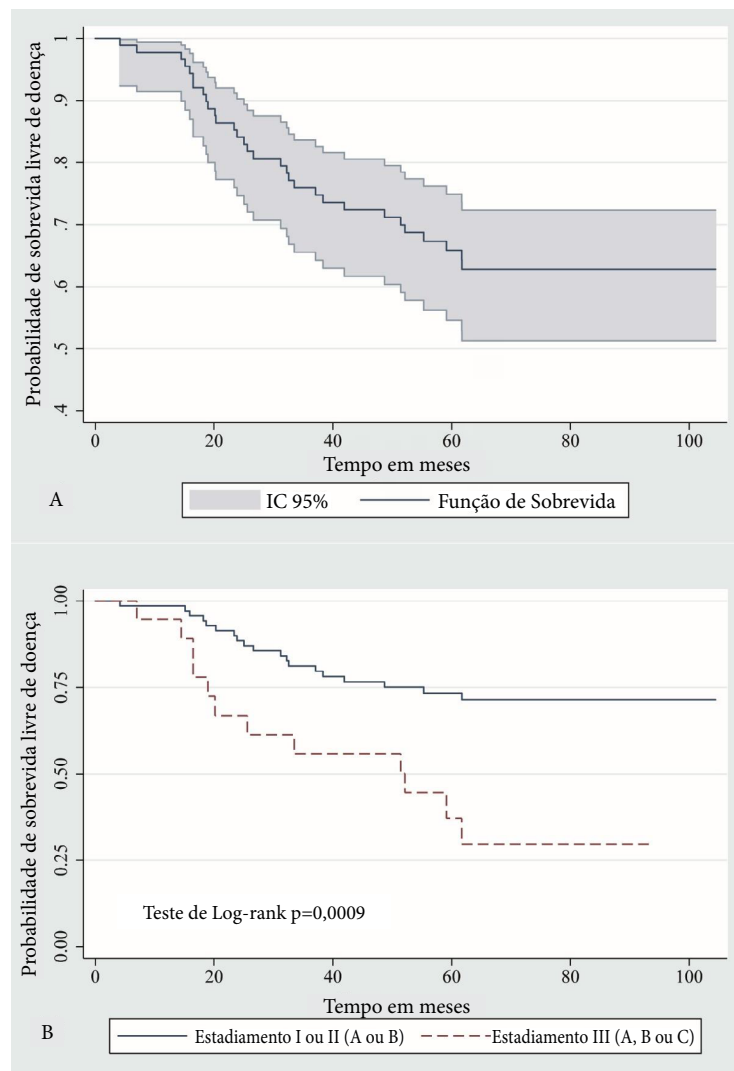


Figura 2. Estimativa da probabilidade de sobrevida livre de recidiva, por *Kaplan-Meier*. A) Em 104,4 meses (8,7 anos) de seguimento, com IC95%; B) Estratificado por estadiamento inicial com teste de *log-rank*.

Fonte: Autores.

mento com trastuzumabe no sistema público de saúde brasileiro (SUS), em um hospital de referência no sul do Brasil. O tempo médio de acompanhamento foi de 61,8 meses (11,5-104,4). As taxas de sobrevida global e sobrevida livre de recidiva em 8,7 anos foram de 85,9% e 62,8%, respectivamente. Na análise multivariável, observa-se que a variável estágio III foi considerada um fator de risco independente tanto para recidiva de doença, quanto para mortalidade e que não ter realizado terapia endócrina adjuvante teve resultado com *p* valor *borderline* e pode ser fator de risco para recidiva da doença.

O estudo HERA⁴ foi o primeiro ensaio clínico randomizado fase III a mostrar uma melhora significativa em termos de sobrevida global, em mulheres com câncer de mama HER2+, com a adição do trastuzumabe à quimioterapia adjuvante, quando comparado à quimioterapia isolada. Após a publicação do HERA, uma série de estudos clínicos⁹⁻¹² com os mesmos objetivos foram publicados corroborando os achados do HERA trial. A população desses estudos era composta, em sua maioria, por pacientes com câncer de mama com linfonodos axilares positivos ou axila negativa com tumores de alto risco. Obser-

Tabela 3. Distribuição de frequências e modelo simples de Cox dos fatores biológicos e clínicos associados à recidiva em pacientes com câncer de mama HER-2 positivo e tratamento complementar com trastuzumabe atendidas no Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, 2021.

	Recidiva		HR bruto (IC95%)	p	Teste de proporcionalidade p
	Sim n (%)	Não n (%)			
Variáveis Biológicas					
Grupo Etário					
50 anos ou mais	20 (64,5)	41 (69,5)	1,0		
Menos de 50 anos	11 (35,5)	18 (30,5)	1,32 (0,63-2,76)	0,455	0,4150
Status menopausal					
Pós-menopausa	13 (44,8)	34 (61,8)	1,0		
Pré-menopausa	16 (55,2)	21 (38,2)	1,84 (0,88-3,83)	0,102	0,3731
Variáveis Clínicas					
Estadiamento inicial do câncer					
I ou II (A ou B)	19 (61,3)	52 (88,1)	1,0		
III (A, B ou C)	12 (38,7)	07 (11,9)	3,20 (1,55-6,62)	0,002	0,5083
Tipo de cirurgia realizada					
Mastectomia	15 (48,4)	23 (39,0)	1,0		
Cirurgia conservadora	16 (51,6)	36 (61,0)	0,73 (0,36-1,47)	0,382	0,9010
Quimioterapia neoadjuvante					
Não	11 (35,5)	37 (62,7)	1,0		
Sim	20 (64,5)	22 (37,3)	2,52 (1,20-5,28)	0,014	0,8786
Quimioterapia adjuvante					
Não	20 (64,5)	21 (35,6)	1,0		
Sim	11 (35,5)	38 (64,4)	0,38 (0,18-0,79)	0,010	0,8613
Tipo de quimioterapia					
Sem antraciclina	01 (3,2)	08 (13,6)	1,0		
Antraciclina e taxanos	30 (96,8)	51 (86,4)	3,28 (0,45-24,0)	0,243	0,1367
Terapia endócrina adjuvante					
Sim	14 (45,2)	38 (66,7)	1,0		
Não	17 (54,8)	19 (33,3)	2,12 (1,04-4,30)	0,038	0,4081
Queda da fração de ejeção					
Não	25 (80,6)	44 (77,2)	1,0		
Sim	06 (19,4)	13 (22,8)	0,86 (0,35-2,10)	0,742	0,8217

HR: Hazard Ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Autores.

va-se que esse perfil de paciente é semelhante à amostra do nosso estudo, no qual observa-se que 32,2% das pacientes tinham axila comprometida ao diagnóstico e 62,2% das pacientes tinham axila negativa, mas com tumores de alto risco. Outras características da amostra que são similares aos estudos clínicos são: maioria das mulheres menopausadas (52,2%), submetidas à cirurgia conservadora mamária (56,7%) e com uso de hormonioterapia adjuvante (59,1%).

Nos estudos HERA^{4,5,13,14} e FNCLCC-PACS 04¹⁰, as pacientes foram alocadas para trastuzumabe ou observação após a conclusão da quimioterapia, isto é, administração sequencial. Já as pacientes incluídas no estudo NSABP B-3⁹ e um

grupo de pacientes nos estudos NCCTG-N9831⁹, e BCIRG 006^{11,12} receberam trastuzumabe concomitantemente com o taxano. Essa variabilidade na administração do trastuzumabe não apresentou impacto nos desfechos clínicos dos estudos. As diferenças de administração do trastuzumabe também são observadas em nosso estudo no qual 52,2% das pacientes receberam trastuzumabe adjuvante com as variantes sequencial ou concomitante com o taxano, enquanto as demais receberam neoadjuvante (concomitante com o taxano). Todas as pacientes sem toxicidade cardíaca ou recidiva em menos de um ano fizeram uso de 12 meses de trastuzumabe, o que está de acordo com a literatura.

A efetividade do trastuzumabe vem sendo avaliada em diferentes estudos clínicos^{5,9-17} onde a sobrevida livre de doença relatada varia de 72% a 92%. Apesar de todas as limitações como as diferenças metodológicas, as diferenças em tempo de seguimento e tamanho amostral, algumas inferências são pertinentes: no presente estudo, a estimativa da probabilidade de sobrevida livre de doença até 8,7 anos foi de 62,8%, inferior a sobrevida relatada em estudos com menor tempo de seguimento^{9-11,17}. Como esperado, houve maior número de recidivas documentadas no estudo que seguiu as pacientes por maior período de tempo (11 anos)⁵. Em outros estudos avaliados, que incluíram pacientes com características clínicas semelhantes das incluídas neste estudo, foram descritos taxa de sobrevida livre de recorrência variando de 66% a 94%^{4,11-18}. Essa variação também dependeu do estágio de doença no momento do diagnóstico, onde pacientes com doença em estágios mais avançados no momento do diagnóstico tiveram maior índice de recidiva, e do período de seguimento de cada estudo (de três a 10 anos), onde aqueles que avaliaram períodos menores tiveram menos eventos de recidiva comparados com os estudos que avaliaram as pacientes durante um período maior¹⁸⁻²². No presente estudo, observa-se que a variável estágio III no momento do diagnóstico, mostrou-se como fator de risco isolado para maior chance de recidiva o que corrobora com os estudos relatados acima.

A terapia adjuvante com trastuzumabe foi bem estabelecida para câncer de mama HER-2+ inicial em uma revisão sistemática recente²³ com benefício considerável na sobrevida desses pacientes. Como a maioria dos dados do benefício do trastuzumabe é proveniente de estudos clínicos conduzidos em populações selecionadas, é importante a avaliação dos resultados em cenários com dados do mundo real, especialmente no Brasil, dado que as revisões sistemáticas se baseiam em estudos internacionais. Um estudo realizado na Turquia, que avaliou 210 pacientes com estágios iniciais de câncer de mama tratadas com trastuzumabe, verificou uma sobrevida global em três anos de 92%. O único fator estatisticamente relacionado com pior prognóstico na análise multivariada foi a neoplasia primária apresentar grau histológico III¹⁸.

Em estudo sérvio, que avaliou desfechos de intervalo livre de doença e sobrevida global em dez anos após uso de trastuzumabe no país, (com seguimento médio de 69 meses), a sobrevida global foi de 81,8%, significativamente maior nas pacientes com tumores pequenos, menor número de

linfonodos comprometidos e com menor estágio de doença¹⁹. Outra análise retrospectiva realizada em dez centros oncológicos italianos comparou duas coortes de pacientes, que haviam recebido quimioterapia adjuvante com ou sem a adição de trastuzumabe²⁰. A sobrevida global em cinco anos foi de 88,4% e 96% respectivamente ($p < 0,01$). Estudo realizado em 56 instituições japonesas que incluiu mulheres com câncer de mama HER-2 positivo, estágios I-III C, descreveu resultados de sobrevida global de 98,9% em três anos²¹.

Estudos prévios já demonstram que pacientes que expressam receptores hormonais e que não realizam terapia endócrina adjuvante tem pior prognóstico e maior risco de recidiva. A metanálise do EBCTCG²⁴ mostrou que pacientes que receberam terapia endócrina adjuvante com Tamoxifeno durante cinco anos apresentaram redução de mortalidade por câncer de mama em 30%, independente de idade, status nodal ou uso de quimioterapia o que pode explicar uma maior proteção para recidiva da doença no grupo que recebe essa terapia.

Em relação à segurança, observa-se que 21,6% das pacientes apresentaram toxicidade cardíaca (queda da fração de ejeção maior que 10% em relação ao basal), entretanto, somente 5,7% apresentou sintomas de insuficiência cardíaca. Considera-se alta a incidência de toxicidade cardíaca (21,6%), pois dados oriundos de metanálise mostram que a incidência na literatura é de 12% (IC95%: 11,3%-12,9%)²⁵. Essa diferença de taxas observada pode ser decorrência de dois fatores: primeiro, a média de idade da amostra (67,8% com mais de 50 anos), que é considerada um fator de risco para toxicidade cardíaca, já que a idade avançada das pacientes do estudo permite-nos fazer uma inferência de que possa haver uma prevalência considerável de fatores de risco cardiovasculares, que também estão associados a toxicidade cardíaca pelo trastuzumabe; o segundo fator é o uso de antraciclinas prévio pelas pacientes da amostra (90%) que também está associado ao desenvolvimento de toxicidade cardíaca²⁵. O trastuzumabe se mostra efetivo em termos de aumento de sobrevida global e livre de doença em metanálises, mas o seu uso deve ser avaliado individualmente dado que tem um risco de duas a três vezes maior de cardiotoxicidade²⁶. Mesmo tendo-se observado uma taxa alta de toxicidade cardíaca na amostra estudada, não foram observadas toxicidades fatais (morte) relacionadas ao tratamento com trastuzumabe, o que deve ser levado em consideração na avaliação de risco-benefício da escolha terapêutica.

As avaliações feitas com dados da vida real também têm suas limitações metodológicas como a maioria dos estudos retrospectivos: coleta de dados insuficiente, falta de informação sobre uma determinada variável ou viés de seleção²⁷. Sendo assim, o presente estudo utilizou algumas estratégias a fim de minimizar os efeitos destas limitações: primeiro, o uso de dados coletados de forma sistemática, seguindo metodologia pré-definida pelo Sistema de Registro de Câncer do Instituto Nacional do Câncer, em que um controle de qualidade de dados foi realizado, interna e externamente (revisão dos prontuários por dois oncologistas) garantindo a integridade dos dados; segundo, os dados de mortalidade foram conferidos com o uso do banco de dados do Núcleo de Informação em Saúde do estado do Rio Grande do Sul. Este núcleo concentra todas as informações sobre os atestados de óbitos emitidos no estado do Rio Grande do Sul, o que reforça a qualidade desta variável na presente análise. Terceiro, a população avaliada foi somente de pacientes que tiveram todo o seu tratamento no SUS, portanto, uma população representativa na qual a análise da CONITEC foi realizada.

Outra limitação do estudo é a ausência de um grupo controle, porém o objetivo do estudo foi avaliar a incorporação do trastuzumabe no sistema público de saúde brasileiro, e dado que a medicação foi aprovada para uso em julho de 2012, seria antiético não oferecer o trastuzumabe para as pacientes com câncer de mama e HER-2+.

Conclusão

O presente estudo mostrou com dados do mundo real, que as pacientes com câncer de mama inicial ou localmente avançado HER-2 positivo, que receberam trastuzumabe adjuvante ou neoadjuvante, no SUS, apresentaram taxas de sobrevida global e livre de recidiva da doença similares às observadas em ensaios clínicos internacionais.

Os dados apresentados podem vir a ser úteis na tomada de decisão sobre a manutenção do uso do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama inicial ou localmente avançado no serviço público de saúde brasileiro, especialmente para a região Sul do Brasil.

Colaboradores

JDL Batista e CA Polanczyk contribuíram com a concepção e planejamento do estudo. RJV Alves, TB Cardoso e KA Tiscoski contribuíram com a construção dos instrumentos de pesquisa e realizaram a coleta de dados. JDL Batista realizou a análise dos dados. JDL Batista, RJV Alves, TB Cardoso e M Moreno contribuíram com a interpretação dos dados. JDL Batista, RJV Alves, TB Cardoso, KA Tiscoski e M Moreno elaboraram e revisaram o manuscrito. Todos os autores declararam não haver conflito de interesses.

Financiamento

O estudo é patrocinado e coordenado pelo Hospital Moinhos de Vento, em parceria com o Ministério da Saúde do Brasil, por meio do Programa de Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) (Projeto 01553 - ATS/PROADI H MV).

Repositório de dados Scielo Data: <https://doi.org/10.48331/scielodata.KG1BRG>.

Referências

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil* [Internet]. Rio de Janeiro; 2020 [acessado 2022 jan 20]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Atlas da mortalidade* [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 [acessado 2022 jan 20]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.
- Parakh S, Gan HK, Parslow AC, Burvenich IJG, Burgess AW, Scott AM. Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2017; 59:1-21.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1659-1672.
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, Azambuja E, Castro Jr G, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet* 2017; 389(10075):1195-1205.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama inicial. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC - 07* [Internet]. Brasília: MS; 2012 [acessado 2022 mar 13]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caainicial_final.pdf.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Trastuzumabe para tratamento do câncer de mama avançado. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC - 08* [Internet]. Brasília: MS; 2012 [acessado 2022 mar 13]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2012/Trastuzumabe_caavancado_final.pdf.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama* [Internet]. Brasília, DF; 2018 [acessado 2022 set 20]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_ddt_carcinomademama_julho_2018.pdf.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16):1673-1684.
- Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, Extra JM, Serin D, Kerbrat P, Machiels JP, Lortholary A, Orfeuvre H, Campone M, Hardy-Bessard AC, Coudert B, Maerevoet M, Piot G, Kramar A, Martin AL, Penault-Llorca F. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(36):6129-6134.
- Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC²T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC²TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res* 2016; 76(Suppl. 4):S5-04.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1273-1283.
- Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulou G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(3):236-244.
- Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, Procter M, Suter TM, Jackisch C, Cameron D, Weber HA, Heinzmann D, Dal Lago L, McFadden E, Dowsett M, Untch M, Gianni L, Bell R, Köhne CH, Vindevoghel A, Andersson M, Brunt AM, Otero-Reyes D, Song S, Smith I, Leyland-Jones B, Baselga J; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9897):1021-1028.
- Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquin JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Tubiana-Mathieu N, Cany L, Catala S, Khayat D, Pauporté I, Kramar A; PHARE trial investigators. 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(8):741-748.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R, Utriainen T, Kokko R, Hemminki A, Tarkkanen M, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkö S, Flander M, Helle L, Ingalsuo S, Johansson K, Jääskeläinen AS, Pajunen M, Rauhala M, Kaleva-Kerola J, Salminen T, Leinonen M, Elomaa I, Isola J; FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(8):809-820.

17. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, Utriainen T, Turpeenniemi-Hujanen T, Jyrkkiö S, Møykkynen K, Helle L, Ingalsuo S, Pajunen M, Huusko M, Salminen T, Auvinen P, Leinonen H, Leinonen M, Isola J, Kellokumpu-Lehtinen PL. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(34):5685-5692.
18. Ulas A, Kos T, Avci N, Cubukcu E, Olmez OF, Bulut N, Degirmenci M. Patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab: clinicopathological features, efficacy, and factors affecting survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(4):1643-1649.
19. Cvetanovic A, Filipovic S, Zivkovic N, Popovic L, Kostic M, Djordjevic M, Karanikolic A, Krtinic D. Ten years of using adjuvant trastuzumab in breast cancer in Serbia - Single institution experience. *J BUON* 2018; 23(2):353-360.
20. Vici P, Pizzuti L, Natoli C, Moscetti L, Mentuccia L, Vaccaro A, Sergi D, Di Lauro L, Trenta P, Seminara P, Santini D, Iezzi L, Tinari N, Bertolini I, Sini V, Mottolese M, Giannarelli D, Giotta F, Maugeri-Saccà M, Barba M, Marchetti P, Michelotti A, Sperduti I, Gamucci T. Outcomes of HER2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: a real-world multicenter observational analysis. The RETROHER study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147(3):599-607.
21. Yamshiro H, Iwata H, Masuda N, Yamamoto N, Nishimura R, Ohtani S, Sato N, Takahashi M, Kamio T, Yamazaki K, Saito T, Kato M, Lee T, Ohno S, Kuroi K, Takano T, Takada M, Yasuno S, Morita S, Toi M. Outcomes of trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2015; 20(4):709-722.
22. Mustacchi G, Puglisi F, Molino AM, Crivellari D, Ghiotto C, Ferro A, Brunello A, Saracchini S, Turazza M, Cretella E, Iop A, Malagoli M, Stefani M. Observational study on adjuvant trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. *Future Oncol* 2015; 11(10):1493-1500.
23. Wilson FR, Coombes ME, Brezden-Masley C, Yurchenko M, Wylie Q, Douma R, Varu A, Hutton B, Skidmore B, Cameron C. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: a systematic review and cumulative network meta-analysis. *Syst Rev* 2018; 7:191.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771-784.
25. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, Jahangir A, Shi Y. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(44):e5195.
26. Genuino AJ, Chaikledkaew U, The DO, Reungwetwattana T, Thakkinstian A. Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12(8):815-824.
27. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109:11.

Artigo apresentado em 11/07/2022

Aprovado em 04/11/2022

Versão final apresentada em 06/11/2022

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva