



04

**Tratamento
sistêmico
neoadjuvante do
câncer de mama**



1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, o tratamento do câncer de mama (CM) não metastático tornou-se mais multidisciplinar e, conseqüentemente, mais complexo. Fica difícil, atualmente, oferecer um plano de tratamento ideal a um paciente com CM sem que o caso tenha sido previamente discutido em uma reunião clínica multidisciplinar (RCM). Essa premissa ganha importância no caso do câncer de mama localmente avançado (CMLA), por causa da necessidade adicional de se estabelecer a ordem ideal de administração das várias modalidades terapêuticas.

A definição de CMLA tem tido diferentes interpretações, mas a mais aceita tem sido: um tumor medindo mais de 2cm (T2) e/ou com qualquer grau de acometimento linfonodal (N+). Pessoalmente, o autor acha essa definição excessivamente rigorosa para tumores com expressão de receptores hormonais (RH+) e *human epithelial growth factor-2* negativo (HER-2 negativo) – de agora em diante referidos simplesmente como luminais – pois os mesmos, na presença de um escore genômico favorável, possuem baixo risco de recorrência, mesmo quando diagnosticados em estágios mais localmente avançados. Na oitava edição da AJCC, por exemplo, tumores de estágio II ou III são reclassificados para estágio I quando apresentam um escore genômico indicativo de baixo risco. No entanto, essa definição ($\geq$ T2, qualquer N+) continua perfeitamente válida para tumores de perfil triplo-negativo (TN) ou HER-2 positivo.

Por causa da crescente influência da classificação molecular no processo decisório, a abordagem do CMLA tem evoluído de maneira um tanto diferente nos três subtipos moleculares. Enquanto o emprego de quimioterapia (QT) neo ou adjuvante tem diminuído significativamente em tumores luminais – em detrimento do crescente papel da hormonioterapia (HT) –, seu papel continua sendo central em tumores TN e HER-2 positivo. O emprego de quimioterapia neoadjuvante (QTneo) tem, na verdade, aumentado em tumores de perfil TN e HER-2 positivo por dois motivos principais: (1) a existência de tratamentos de resgate (com capecitabina¹ e trastuzumabe entansina – TDM1², respectivamente) para pacientes que tiveram resposta patológica incompleta ao tratamento neoadjuvante; e (2) a certeza de que o emprego de QT será inevitável no caso em questão. Sendo assim, a administração pré-operatória possui também vantagens históricas, como possibilidade de avaliação *in vivo* da resposta, da resposta anatomopatológica, da potencial redução da extensão da cirurgia do tumor e da axila e do tempo adicional para testagem genética.

2. TIPO DE TRATAMENTO INICIAL RECOMENDADO PARA CADA PERFIL MOLECULAR DE TUMOR

Nos tumores luminais, é consensual que a maioria dos tumores T1-2N0 são mais bem tratados com cirurgia inicial, especialmente quando a cirurgia conservadora da mama é possível. Muitos desses pacientes não terão necessidade de QT adjuvante, especialmente se houver acesso a uma assinatura molecular (uma barreira persistente no nosso meio, tanto no setor privado quanto no público). Mas, com ou sem acesso a esses testes, o raciocínio não muda. Em mulheres menopausadas, a ideia da cirurgia inicial se estende a pacientes com tumores T1-2 N1a, pois esse grupo também pode se beneficiar da aplicação de uma assinatura molecular visando a uma possível omissão da QT adjuvante^{3,4}.

Já na pré-menopausa, os estudos de assinaturas moleculares nos recomendam cautela. De maneira geral, esses testes não estão indicados para tumores N+ e, mesmo em doença T1-2N0, escores bem mais baixos (≤ 15 para o Oncotype Dx) são requeridos para omissão segura do emprego de QT. Além disso, o MammaPrint não parece ter papel nessa população, e o EndoPredict não possui dados em pacientes pré-menopausadas tratadas com HT exclusiva. Portanto, apesar da tendência a uma utilização cada vez menor em tumores luminais, a combinação problemática de um status de pré-menopausa e um diagnóstico de CMLA ($> T2N0$, T2N0 sem acesso à assinatura molecular, qualquer N+) praticamente estabelece a necessidade de emprego de QT e, nesse caso, é provavelmente preferível que ela seja administrada no pré-operatório.

Ainda sobre tumores de perfil luminal, uma outra estratégia possível é o emprego de hormonioterapia neoadjuvante (HTneo) em vez da QTneo. Essa estratégia se limita a mulheres menopausadas, com tumores fortemente hormônio-dependentes, HER-2 negativo e de baixo índice proliferativo. A estratégia pode ser ideal em um cenário no qual o acesso a assinaturas moleculares pós-cirúrgicas é muito restrito. O emprego de HTneo (em geral, por quatro a 12 meses) permite uma avaliação *in vivo* da resposta ao tratamento e, portanto, da real hormoniorresponsividade da doença. Em casos de excelente resposta, é mais provável que o prognóstico seja excelente com HT somente, e o emprego de QT adjuvante desnecessário⁵. Em casos de resposta incompleta, a QT adjuvante “de resgate” pode ainda ser considerada⁵. Outra situação possível – porém, ainda pouco utilizada – para mulheres



menopausadas com tumores luminais localmente avançados é a realização de uma assinatura molecular na peça da biópsia, com o resultado auxiliando na escolha entre QTneo e HTneo.

Para os tumores de biologia agressiva, como TN e HER-2 positivo (nos quais o emprego da QT é inevitável), a estratégia mais frequentemente empregada é indicar cirurgia inicial para tumores de estágio clínico (EC) I (T1N0), seguida de QT ou terapia-alvo adjuvante e de terapia neoadjuvante (QT com ou sem terapias-alvo) para os demais. Existem algumas situações específicas nas quais não existe consenso, como no caso de tumores EC cT1cN0. Idealmente, tais situações limítrofes devem ser resolvidas em RCM, levando-se em conta particularidades do paciente, da biologia tumoral, da cultura e da realidade local.

Um resumo das recomendações para a melhor abordagem inicial em função do estadiamento e do perfil biológico da doença pode ser encontrado na tabela 1.

Tabela 1. Recomendações para a melhor abordagem inicial em função do estadiamento e do perfil biológico da doença

Perfil molecular do tumor	Status menopausal	Assinatura molecular	Estadiamento e tipo de cirurgia possível	Melhor tratamento inicial
Luminal	Pré-menopausa*	Com acesso a uma assinatura molecular	T3/T4 e/ou N1	QTneo
			T1-2 N0	Cirurgia
		Sem acesso a uma assinatura molecular**	T2N0 com cirurgia conservadora inviável; N+; ≥ T3	QTneo
			T1N0; T2N0 com cirurgia conservadora viável	Cirurgia
	Pós-menopausa	Com acesso à assinatura molecular	T1-2 N0; T1-T2 N1	Cirurgia
			≥T3 e/ou N2-3	QTneo ou HTneo
		Sem acesso à assinatura molecular	T1 N0; T2N0 com cirurgia conservadora viável	Cirurgia
			T2N0 com cirurgia conservadora inviável; ≥ T3 e/ou N+	QTneo ou HTneo

Continua

Perfil molecular do tumor	Status menopausal	Assinatura molecular	Estadiamento e tipo de cirurgia possível	Melhor tratamento inicial
TN	Pré ou pós-menopausa	Sem indicação	≥T2 e/ou N+	QTneo + pembrolizumabe
			T1c NO	Cirurgia ou QTneo (sem pembrolizumabe)***
			T1a/b NO	Cirurgia
HER-2 positivo	Pré ou pós-menopausa	Sem indicação	≥T2 e/ou N+	QTneo + terapia anti-HER-2
			T1c NO	Cirurgia ou QTneo + terapia anti-HER-2****
			T1a/b NO	Cirurgia

* Os dados são extremamente escassos para pacientes com menos de 35 anos, sendo que essas recomendações podem não se aplicar nessa situação.

** O papel do *relapse score* (Oncotype Dx) é mais bem documentado na situação de pré-menopausa.

*** Considerar: idade, viabilidade de cirurgia conservadora e preferências do paciente.

**** Considerar: idade, RH+ versus RH-, heterogeneidade ou não na expressão do HER-2 e preferências do paciente.

3. ESQUEMAS DE TERAPIA NEOADJUVANTE

Para tumores HER-2 negativo com indicação de QTneo, a terapia costuma incluir antraciclinas, ciclofosfamida e um taxano. Em tumores TN, existe uma persistente controvérsia quanto à necessidade de adição de carboplatina ao esquema. Apesar de um aumento de aproximadamente 15% na taxa de resposta patológica completa (pCR), há inconsistências quanto ao efeito na redução de recorrências e de óbitos (um desfecho secundário) nos três estudos controlados⁶⁻⁸, existindo ainda um claro aumento na toxicidade⁸.

VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:

<http://ocacademia.com>

