



06

**Tratamento
adjuvante do
câncer de mama**



1. QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Desde o estudo original de Bonnadona, de 1976, demonstrando expressivo ganho em termos de sobrevida com o uso de quimioterapia adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) após a cirurgia curativa para câncer de mama, a quimioterapia adjuvante se tornou uma terapia padrão em muitas mulheres com câncer de mama inicial. Desde então, o tratamento adjuvante com quimioterapia evoluiu, inicialmente com a incorporação de antraciclinas e, posteriormente, com a associação de taxanos à antraciclina, sendo estes hoje os esquemas de tratamento mais utilizados. Mais recentemente, foram incorporados os regimes de dose densa (encurtamento do intervalo das doses) em comparação ao uso de doses em intervalo convencional de 21 dias.

Em 2011, o Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) publicou uma grande metanálise com 100 mil mulheres, comparando diferentes regimes de quimioterapia¹. Neste estudo, foram comparados esquemas contendo antraciclina com o CMF, demonstrando uma redução de recorrência (RR de 0,89), de mortalidade por câncer de mama (RR de 0,80) e de mortalidade global (RR de 0,84) para antraciclinas com dose cumulativa, acima de 240mg/m² para a adriamicina e de 360mg/m² para a epirrubicina (FAC ou FEC). Em compensação, o esquema AC por quatro ciclos (com dose cumulativa de adriamicina de 240mg/m²) foi equivalente ao CMF.

Na mesma metanálise, foram comparados os regimes de antraciclina com os mesmos regimes incorporando taxanos (AC *versus* AC-T). Aqui, foi claramente demonstrado superioridade estatisticamente significativa com a incorporação de taxanos, com RR de 0,86 para qualquer recorrência, RR de 0,87 para mortalidade por câncer de mama e RR de 0,89 para mortalidade global. Também nesta metanálise, foram confirmados os benefícios da quimioterapia adjuvante em comparação com controles que não fizeram quimioterapia, com redução de recorrência, de mortalidade por câncer de mama e de mortalidade global, seja com os esquemas CMF ou baseados em antraciclinas com dez anos de seguimento. Outra análise realizada foi a confirmação de benefícios em redução de mortalidade por câncer de mama em mulheres com tumores com receptor de estrogênio (RE) positivos, independentemente da idade (menos de 55 anos ou de 55 a 69 anos). Nota-se que a maioria das mulheres nestes grupos de RE positivo ou de análise por idade apresentava linfonodos positivos.

Outra grande metanálise do EBCTCG, publicada em 2019, comparou o aumento da intensidade de quimioterapia com esquemas padrões². O aumento da intensidade ocorre quando se aumenta a quantidade de medicação administrada em determinado tempo. Isso pode ser realizado com o aumento da dose total das medicações ou com a redução do tempo entre os ciclos, sendo este último o que nos referimos como dose densa. Estudos com aumento da dose de antraciclina em comparação com doses usuais não demonstraram, em sua maioria, benefício dessa estratégia. Já os regimes com dose densa, que administram as mesmas doses dos esquemas padrões, porém em um intervalo menor de tempo graças ao uso de fatores de estímulo de colônias de granulócitos (G-CSF), demonstraram redução de recorrência de 28,3% para 24% em dez anos (RR de 0,83). Esse benefício também foi demonstrado para mortalidade por câncer de mama (RR de 0,86) e mortalidade global (RR de 0,88) e ocorreu independentemente de receptor de estrogênio positivo ou negativo, status linfonodal ou grau tumoral. Ao contrário do que comumente se imagina, os esquemas com dose densa, por utilizarem G-CSF, apresentaram menores taxas de neutropenia febril e de sepse. Houve incidência maior de anemia com a dose densa e não houve diferença de cardiotoxicidade entre os grupos.

A decisão sobre a indicação de quimioterapia tem se refinado muito nos últimos anos, buscando-se individualizar os resultados dos estudos para cada paciente. O consenso de St. Gallen, de 2021, traz as recomendações de um painel de *experts* sobre as indicações de terapia sistêmica adjuvante para câncer de mama³. Para mulheres com câncer de mama RE positivo e HER-2 negativo, o consenso recomenda a utilização de critérios anatomopatológicos (TNM), grau e testes de risco molecular (os quais serão abordados em capítulo separado) para avaliação de risco e definição da necessidade de quimioterapia adjuvante. Para mulheres com EC III, recomenda-se quimioterapia, especialmente naquelas com quatro ou mais linfonodos positivos, independentemente de subtipo histológico lobular, grau 1 ou subtipo luminal A. Para mulheres com tumores $\leq 1\text{cm}$ (T1ab), a quimioterapia não deve ser recomendada. Para mulheres com câncer de mama T1c, a quimioterapia adjuvante é recomendada para tumores com fatores biológicos de alto risco (incluindo, mas não apenas por testes moleculares). Em relação ao tipo de quimioterapia, as opções preferidas são as de taxano com alquilante (TC) para tumores axilares negativos e as baseadas em antraciclina e taxanos para os de alto risco⁴.



Para o câncer de mama triplo-negativo (TN), a quimioterapia ainda é o único tratamento disponível como adjuvância, para mulheres sem variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas de BRCA-1 e BRCA-2. O consenso de St. Gallen, de 2021, manteve as recomendações de 2019, de quimioterapia baseada em antraciclina e taxano para tumores maiores que 1cm. Para tumores com menos de 0,5cm, a necessidade de terapia deve ser individualizada. Para tumores T1b, TC deve ser considerado. A quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada para pacientes EC II ou III. A capecitabina é recomendada para mulheres com câncer de mama TN com ausência de resposta patológica completa (PCR) após neoadjuvância. O uso de imunoterapia na neoadjuvância e na adjuvância será tratado em capítulo específico.

2. TERAPIA ANTI-HER-2

A utilização de terapia anti-HER-2 é recomendada para mulheres com câncer de mama desse subtipo e a evolução da terapia tem sido muito intensa nos últimos anos. Originalmente, os estudos HERA e NSAB-P B31/NCCTG N9831 demonstraram a superioridade de incluir o trastuzumabe por um ano após a quimioterapia para esse grupo de pacientes^{5,6}. Após dez anos de seguimento do estudo HERA, o uso de um ano de trastuzumabe se traduziu em um ganho absoluto de 6,8% de sobrevida livre de doença (SLD), sendo esse benefício mantido independentemente do status linfonodal ou de receptores hormonais⁵. O NCCTG N9831 foi o único estudo que utilizou braços com trastuzumabe concomitante ou sequencial à quimioterapia. O subgrupo de tratamento concomitante de trastuzumabe com o taxano apresentou melhora no desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP), passando este a ser a forma preferencial de administrar essa terapia⁷.

Em relação à duração da terapia anti-HER-2, o estudo HERA não demonstrou superioridade de dois anos *versus* um ano de trastuzumabe⁸. Também não foi possível demonstrar a não inferioridade de menos de um ano em comparação com um ano de trastuzumabe em três de quatro estudos, sendo, dessa forma, um ano considerado atualmente como a duração de tratamento padrão^{3,9-12}.

A associação de trastuzumabe com outras terapias anti-HER-2 (duplo-bloqueio) também foi estudada. A combinação com o inibidor de tirosina

quinase (TKI) da porção intracelular do receptor de HER-2 lapatinibe foi avaliada no estudo ALTO, sem demonstrar benefício em relação ao uso de trastuzumabe isolado¹³. Já a combinação de trastuzumabe com pertuzumabe por um ano como tratamento adjuvante, no estudo APHINITY, demonstrou aumento de sobrevida livre de doença invasora (SLDi), com HR de 0,76 e benefício absoluto de 2,8%, após seguimento de 74 meses¹⁴. Em atualização recente, o benefício absoluto dessa estratégia se mostrou mais robusto para pacientes N+, havendo, para estes, um ganho de 4,5% na redução de SLDi¹⁵. O uso de neratinibe por um ano após um ano de trastuzumabe, avaliado no estudo EXTENET, também demonstrou ganho de SLDi, especificamente para o subgrupo RE positivo. Apesar de essa droga não estar disponível no Brasil, ela é considerada, pelo consenso de St. Gallen, uma opção de tratamento, especialmente para pacientes RE positivo e com quatro ou mais linfonodos positivos, levando em consideração que não há dados sobre eficácia após o uso de pertuzumabe ou trastuzumabe-entansina^{3,16}.

Em relação ao esquema de quimioterapia utilizado juntamente com a terapia anti-HER-2, o uso de antraciclina seguido de taxano ou a utilização de taxanos com platina têm sido aceitos como alternativas³, estes últimos com o duplo-bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe, da forma como foi utilizado nos estudos APHINITY e TRAIN-2^{14,17}. Para tumores ≤ 2 cm (até T1c) e axila negativa, a opção de uso de paclitaxel isolado com trastuzumabe também é recomendada^{3,18}.

Apesar de não haver estudos clínicos quanto ao benefício de tratar tumores HER-2 positivos ≤ 1 cm, têm sido recomendados por consenso o tratamento de tumores T1b e a avaliação caso a caso para tumores T1a³. Já para pacientes

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:**

<http://ocacademia.com>

