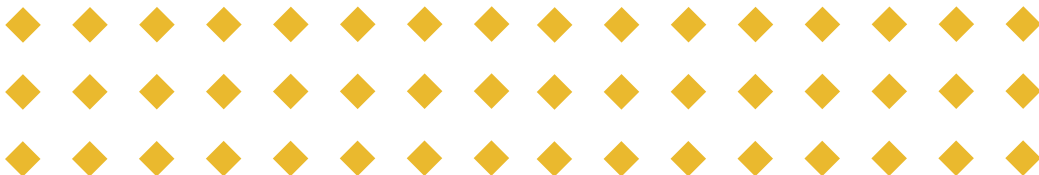


# 06



## **Tratamento adjuvante de câncer de mama**



## QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Desde o estudo original de Bonadonna de 1976, demonstrando expressivo ganho em termos de sobrevida com uso de quimioterapia adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) após cirurgia curativa para câncer de mama, a quimioterapia adjuvante tornou-se 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 meta-análise com 100 mil mulheres comparando diferentes regimes de quimioterapia.<sup>1</sup> Nesse estudo, foram comparados esquemas contendo antraciclina em comparação com o CMF, demonstrando uma redução de: recorrência (RR 0,89); mortalidade por câncer de mama (RR 0,80); e de mortalidade global (RR 0,84) para antraciclinas com dose cumulativa acima de 240mg/m<sup>2</sup> para adriamicina e 360mg/m<sup>2</sup> para epirrubicina (FAC ou FEC). Em compensação, o esquema AC por quatro ciclos (com dose cumulativa de adriamicina de 240mg/m<sup>2</sup>) foi equivalente ao CMF.

Na mesma meta-análise, foram comparados os regimes de antraciclina com os mesmos regimes incorporando taxanos (ex.: AC vs. AC-T). Aqui, foi claramente demonstrada a 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 0,89 para mortalidade global. Também nesse estudo foram confirmados os benefícios de quimioterapia adjuvante em comparação com controles que não fizeram quimioterapia com redução de recorrência, mortalidade por câncer de mama e mortalidade global, sejam com os esquemas CMF, sejam baseados em antraciclinas com dez anos de seguimento. Outro resultado obtido foi a confirmação de benefícios em redução de mortalidade por câncer de mama em mulheres com tumores com receptor de estrogênio (ER) positivos e independentemente da idade (< 55 anos ou 55-69 anos). Nota-se que a maioria das mulheres nesses grupos de receptor estrogênio positivo ou análise por idade apresentavam linfonodos positivos.



Outra grande meta-análise do EBCTCG publicada em 2019 comparou o aumento da intensidade de quimioterapia com esquemas padrão.<sup>2</sup> 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 esta última o que chamamos de dose-densidade. Estudos com o 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 padrão, porém num intervalo menor de tempo graças ao uso de fatores de estímulo de colônias de granulócitos (G-CSF), demonstraram importante redução de recorrência de 28,3% para 24% em dez anos (RR 0,83). Esse benefício também foi demonstrado para mortalidade por câncer de mama (RR 0,86) e mortalidade global (RR 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 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 2019 traz as recomendações de um painel de *experts* sobre as indicações de terapia sistêmica adjuvante para câncer de mama.<sup>3</sup> Para mulheres com câncer de mama ER-positivo e HER2 negativo, o consenso recomenda a utilização de critérios anatomopatológicos (TNM), grau e testes de risco molecular (ver capítulo Testes Moleculares) 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 < 1cm, raramente a quimioterapia deve ser recomendada. Com relação ao tipo de quimioterapia, as opções preferidas são de taxano com alquilante (TC) para tumores de axila negativos e baseados em antraciclina e taxanos para alto risco.

Para mulheres com câncer de mama triplo negativo (TNBC), quimioterapia ainda é o único tratamento disponível como adjuvância. O consenso de St. Gallen recomenda quimioterapia baseada em antraciclina e taxano para tumores > 1cm. Para tumores com < 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, e a utilização de platina e capecitabina como estratégias de quimioterapia sistêmica para TNBC será abordada no capítulo específico de neoadjuvância.

## TERAPIA ANTI-HER2

---

A utilização de terapia anti-HER2 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 inclusão de trastuzumabe por um ano após a quimioterapia para esse grupo de pacientes.<sup>4,5</sup> Após dez anos de seguimento do estudo HERA, o uso de um ano de trastuzumabe se traduziu num ganho absoluto de 6,8% de sobrevida livre de doença, sendo esse benefício mantido independentemente do *status* linfonodal ou de receptores hormonais.<sup>4</sup> O NCCTG N9831 foi o único 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, passando esta a ser a forma preferida de administrar a terapia.<sup>6</sup>

Quanto à duração da terapia anti-HER2, o estudo HERA não demonstrou superioridade de dois anos vs. um ano de trastuzumabe.<sup>7</sup> 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. Dessa forma, um ano fica sendo considerada, atualmente, a duração de tratamento padrão.<sup>3,8-11</sup>

A associação de trastuzumabe com outras terapias anti-HER2 (duplo bloqueio) também foi estudada. A combinação com o inibidor de tirosina quinase (TKI) da porção intracelular do receptor de HER2 lapatinibe foi avaliada no estudo ALTTO e não demonstrou benefício em relação ao uso de trastuzumabe isolado.<sup>12</sup> Já a combinação de trastuzumabe com trastuzumabe por um ano, como tratamento adjuvante no estudo APHINITY, demonstrou aumento de sobrevida livre de progressão invasiva, com HR de 0,76 e benefício absoluto de 2,8% após seguimento de 74 meses.<sup>13</sup> Em atualização recente, o benefício absoluto dessa estratégia mostrou-se mais robusto para pacientes N+, havendo, para estes, um ganho de 4,5% na redução de sobrevida livre de doença invasiva.<sup>14</sup> O uso de neratinibe por um ano após um ano de trastuzumabe, avaliado no estudo EXTENET, também demonstrou ganho de sobrevida livre de doença invasora, especificamente para

o subgrupo ER positivo. Apesar de não ser disponível no Brasil, ele é considerado pelo consenso de St. Gallen uma opção de tratamento, especialmente para pacientes ER positivo e N positivo.<sup>3,15</sup> Com relação ao esquema de quimioterapia utilizado juntamente com a terapia anti-HER2, o uso de antraciclina, seguido de taxano, tem sido recomendado como padrão.<sup>3</sup> Entretanto, a crescente preocupação da toxicidade cardíaca cumulativa com o uso de antraciclina e terapia anti-HER2 levou ao desenvolvimento de esquemas sem o uso das primeiras. A utilização de taxanos com platina tem sido aceita como alternativa, especialmente quando utilizado o duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe, da forma como foi utilizado nos estudos APHINITY e TRAIN-2.<sup>13,16</sup> Para tumores  $\leq 2,0$ cm e axila negativa, a opção de uso de paclitaxel isolado com trastuzumabe também é considerada uma alternativa.<sup>3,17</sup>

Apesar de não haver estudos clínicos quanto ao benefício de tratar tumores HER2-positivos  $\leq 1,0$ cm, tem sido recomendado, por consenso, o tratamento de tumores T1b e a avaliação caso a caso para tumores T1a.<sup>3</sup> Já para pacientes com EC II e III, a preferência deve ser dada para a neoadjuvância, tendo em vista os benefícios com o uso de trastuzumabe entansina na adjuvância de pacientes sem resposta patológica completa (PCR).<sup>3</sup>

Devido ao risco de cardiotoxicidade, especialmente a queda de fração de ejeção, é recomendada a realização de controle ecocardiográfico periódico, geralmente a cada três meses durante o uso da terapia anti-HER2. É importante ressaltar que o uso de duplo bloqueio com trastuzumabe e pertuzumabe não se traduz em aumento de cardiotoxicidade.<sup>13</sup>

## HORMONIOTERAPIA

A testagem de receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR) é padrão em todos os cânceres de mama e, de acordo com os *guidelines* da Asco/

**Veja esse conteúdo na íntegra  
acessando a OC Academia:  
<http://ocacademia.com>**

