

MAMA: DOENÇA LOCALIZADA - NEOADJUVÂNCIA

AUTORES

Dr. Gilberto Amorim
Dr^a. Maira Tavares
Dr^a. Marina Sahade
Dr. Tomás Reinert

Observação

As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (ver anexo). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem (não há obrigatoriedade) ser recomendadas como aceitáveis somente dentro de um cenário de restrição orçamentária, no sistema público de saúde brasileiro (devendo ser identificadas e com a ressalva de que não configuram a alternativa ideal, dentro do espaço considerações).

Lista de abreviaturas

ACOSOG	<i>American College of Surgeons Oncology Group</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUC	<i>Area under the curve</i> (área sob a curva)
BLS	Biópsia de linfonodo sentinela
BRCA1/2	<i>Genes Breast Cancer Type 1/2</i>
CALGB	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CTI	Células tumorais isoladas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EBCTCG	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescent in situ Hybridization</i> (hibridização fluorescente <i>in situ</i>)
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor-type 2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HT	Hormonioterapia
IA	Inibidor(es) de aromatase
IC	Intervalo de confiança
IHQ	Imunohistoquímica
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NE	Nível de evidência
NEJM	<i>New England Journal of Medicine</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PEPI	<i>Preoperative Endocrine Prognostic Index</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de estrógeno
RM	Ressonância magnética
RP	Receptor de progesterona
RPC	Resposta patológica completa
RR	Risco relativo
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SABCS	<i>San Antonio Breast Cancer Symposium</i>
SC	Subcutâneo
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLP	Sobrevida livre de progressão
T-DM1	<i>Trastuzumab emtansine</i> (trastuzumabe entansina)
TMX	Tamoxifeno
USG	Ultrassonografia
VO	Via oral



Estadiamento

Vide capítulo separado de estadiamento de câncer de mama.

Exames para estadiamento

Anamnese e exame físico;

Exames laboratoriais;

Exames de imagem

- a. Ecografia mamária;
- b. Mamografia;
- c. Marcação com clipe radiopaco;
- d. Considerar RM mamas;
- e. Se doença inicial, considerar para comparação futura
 - RX tórax;
 - USG abdome;
 - Cintilografia óssea.
- f. Se doença localmente avançada
 - TC tórax, abdome e pelve;
 - Cintilografia óssea.

Anatomopatologia

- a. Revisão da patologia;
- b. Determinação de RE, RP, HER2 e Ki67.

Aconselhamento genético

- a. Para pacientes com risco de câncer de mama hereditário.

Consulta com especialista em fertilidade

- a. Para pacientes jovens na pré-menopausa.



Considerações e bases científicas para recomendações

A avaliação deve compreender: anamnese e exame físico, exames laboratoriais, mamografia e/ou ecografia mamária, revisão da patologia e determinação de RE/RP/HER2/Ki67. A neoadjuvância é uma modalidade que exige necessariamente colaboração multidisciplinar entre oncologista, mastologista, radiologista, patologista e radio-oncologista. A marcação com clipe radiopaco do leito tumoral antes da quimioterapia (QT) é recomendada. Deve ser considerada a realização de RM de mamas devido à frequência de tumores multicêntricos ou contralaterais não identificados na ecografia e na mamografia.

Aconselhamento genético deve ser oferecido para pacientes com risco de câncer de mama hereditário, bem como consulta com especialista em fertilidade para mulheres jovens na pré-menopausa.

Estadiamento sistêmico não é recomendado como rotina em casos de câncer de mama em estádios iniciais. Entretanto, cintilografia óssea, radiografia de tórax e ultrassonografia de abdome podem ser solicitados como linha de base para comparação futura. Em pacientes com doença localmente avançada, é indicada a realização de tomografia de tórax, abdome e pelve e cintilografia óssea. O PET/CT vem sendo usado com frequência em centros internacionais nestes casos, mas seu exato papel, custo e acessibilidade ainda são fatores limitantes para o acesso. É fato que, em alguns casos, o resultado causa impacto na decisão terapêutica cirúrgica e sistêmica, mas o mesmo não está aprovado em nosso país para esta indicação^{1,2}.

Tratamento

Considerações

São designados tumores localmente avançados aqueles que apresentam: fixação à parede torácica, envolvimento cutâneo, linfonodos fusionados e/ou envolvimento de fossa supraclavicular ipsilateral. Neste cenário, e nos carcinomas inflamatórios, QT neoadjuvante é considerada padrão.

Nas pacientes com câncer de mama operável, mas que não são candidatas a uma cirurgia conservadora, a QT neoadjuvante deve ser considerada. A administração pré-operatória da QT resulta em diminuição do tamanho do tumor, podendo viabilizar a cirurgia conservadora e a redução na taxa de mastectomias.

Já está estabelecido que o tratamento neoadjuvante tem resultados semelhantes ao tratamento adjuvante em termos de sobrevida³. Entretanto, ao analisarmos separadamente os subtipos moleculares de câncer de mama, foi possível identificar diferentes desfechos para a neoadjuvância⁴. Os subtipos triplo negativo e HER2 positivo possuem um melhor prognóstico com uma melhor sobrevida quando atingem resposta patológica completa (RPC) após neoadjuvância, correlação esta não vista nos tumores luminais⁵. A partir de então, nos últimos anos, a RPC vem sendo utilizada como desfecho substituto para sobrevida nestes subtipos específicos, levando à aprovação de novas drogas no contexto da neoadjuvância. Metanálise apresentada em SABCS 2018, com 27.895 pacientes demonstrou benefício de sobrevida para os pacientes com RPC após neoadjuvância. Maior sobrevida livre de progressão (SLP) (88% *versus* 67%; HR 0,31; IC 95% 0,24-0,39) e SG (94% *versus* 75%; HR 0,22; IC 95% 0,15-0,30) especialmente em doença triplo negativa (SLP: HR 0,18; IC 95% 0,10-0,31) e HER2 positiva (SLP: HR 0,32; IC 95% 0,21-0,47)⁶.

Qual o melhor esquema de QT?

Não existe nenhuma razão biológica para considerar que qualquer regime de QT que funcione depois da cirurgia não seja eficaz antes dela.

Um regime adjuvante aceitável é considerado como um regime neoadjuvante aceitável.

Realizar sempre que possível toda a QT antes da cirurgia.

Doses dos esquemas de QT

ACdd (dose-densa)	
1. Adriamicina 60mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas, por 4 ciclos
2. Ciclofosfamida 600mg/m ² EV D1	
3. Filgrastima 300mcg SC D3-D10	
AC (dose-padrão)	
1. Adriamicina 60mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
2. Ciclofosfamida 600mg/m ² EV D1	
Taxanos	
1. Paclitaxel semanal (T)	Semanalmente, por 12 semanas
- Paclitaxel 80mg/m ² EV D1	
2. Paclitaxel dose-densa (Tdd)	A cada 2 semanas, por 4 ciclos
- Paclitaxel 175mg/m ² EV D1	
- Filgastrima 300mcg SC D3-D10	
3. Docetaxel (D)	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
- Docetaxel 75-100mg/m ² EV D1	
4. CaT (Carboplatina + Paclitaxel semanal)	Semanalmente, por 12 semanas
- Paclitaxel 80mg/m ² EV D1	
- Carboplatina AUC 2 EV D1	
(F)EC90	
1. (5-Fluorouracil 600mg/m ² EV D1)	A cada 3 semanas, por 4 ciclos
2. Epirrubicina 90mg/m ² EV D1	
3. Ciclofosfamida 600mg/m ² EV D1	
Capecitabina (CREATE-X)	
1. Capecitabina 2.000mg/m ² VO D1 a D14	A cada 3 semanas, por 8 ciclos

Trastuzumabe (H)		
1. Trastuzumabe 8mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)	A cada 3 semanas, por 4 ciclos na neoadjuvância e até completar 1 ano após a cirurgia.	
2. Trastuzumabe 6mg/kg EV D1 (a partir do C2)		
Pertuzumabe (P)		
1. Pertuzumabe 840mg EV D1 (dose de ataque no C1)	A cada 3 semanas, por 4 ciclos na neoadjuvância e até completar 1 ano após a cirurgia.	
2. Pertuzumabe 420mg EV D1 (a partir do C2)		
TCHP		
1. Docetaxel 75mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas, por 6 ciclos e manter trastuzumabe ± pertuzumabe após a cirurgia até completar 1 ano.	
2. Carboplatina AUC 6 EV D1		
3. Trastuzumabe		
a. Trastuzumabe 8mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)		
b. Trastuzumabe 6mg/kg EV D1 (a partir do C2)		
4. Pertuzumabe		
a. Pertuzumabe 840mg EV D1 (dose de ataque no C1)		
b. Pertuzumabe 420mg EV D1 (a partir do C2)		
TH		
1. Paclitaxel semanal (I)		Semanalmente, por 12 semanas
a. Paclitaxel 80mg/m ² EV D1		
2. Trastuzumabe	A cada 3 semanas, por 6 ciclos e até completar 1 ano após a cirurgia.	
a. Trastuzumabe 8mg/kg EV D1 (dose de ataque no C1)		
b. Trastuzumabe 6mg/kg EV D1 (a partir do C2)		

Subtipo Luminal

Esquemas de QT indicados

Preferencial

a. ACdd → T (ou Tdd) (NE I/FR A).

Opções

a. AC → T (ou D) (NE I/FR A);

b. EC → T (ou D) (NE I/FR A).

A inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC em qualquer um dos esquemas acima é aceitável.



Considerações e bases científicas para recomendações

Considerar como primeira escolha AC dose-densa, conforme redução de mortalidade por câncer mama evidenciada na meta análise do grupo EBCTCG⁷.

Metanálise apresentada em SABCS em 2017, e publicada em fevereiro de 2019, avaliou AC dose-densa *versus* convencional na adjuvância em mais de 37mil mulheres em 25 estudos demonstrando a superioridade do esquema em dose-densa.

- Redução de recidiva de doença: risco de recorrência em 10 anos (28% *versus* 31,4%; RR 0,86; IC 95% 0,82-0,89), tanto em RH positivo quanto negativo, independentemente de qualquer outra característica do paciente ou do tumor (incluindo idade, status linfonodal, tamanho do tumor).

- Redução em 10 anos de mortalidade câncer de mama específica (18,9% *versus* 21,3%; RR 0,87; IC 95% 0,83-0,92) e mortalidade por qualquer causa (22,1% *versus* 24,8%; RR 0,87; IC 95% 0,83-0,91).

- Menores taxas de morte sem recorrência (risco em 10 anos: 4,1% *versus* 4,6%; RR 0,88; IC 95% 0,78-0,99).

- Não houve aumento de toxicidade com esquema de dose-densa.

- Importante citar que o regime dose-densa é mais custoso e de logística mais complicada e, portanto, caso não seja viável em todos os pacientes, por limitações de custo ou acesso, favorecer o uso nos casos N2/N3^{8,9}. Como alternativa aos esquemas com filgrastima diário, se acessível, oferecer (Li)pegfilgrastima 6mg em dose única, no D2.

Não favorecemos esquemas baseados em 5-Fluorouracil, pois em estudo de fase III não houve benefício na adição desta droga ao esquema EC¹⁰.

Paclitaxel 175mg/m² a cada 21 dias possui eficácia inferior a paclitaxel dose-densa (175mg/m² a cada 15 dias). Caso esquema semanal ou quinzenal não possa ser utilizado, preferir docetaxel 75-100mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos.

Opção válida: Inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC^{11,12}. Esta opção terapêutica foi avaliada no ensaio clínico de fase II NEOSAMBA¹³, conduzido pelo INCA. Neste trabalho, apresentado na ASCO em 2018, foi reportado um aumento de SLP e SG quando o taxano foi administrado antes da antraciclina em câncer de mama localmente avançado HER2-negativo submetidas a quimioterapia neoadjuvante. A SLP em 5 anos foi de 78% no braço que recebeu taxano inicialmente em comparação com 45% no braço que recebeu antracíclico inicialmente (HR 0,31; IC 95% 0,16-0,59) e a SG em 5 anos foi de 88% no braço T-FAC e 65% no braço FAC-T (HR 0,28; IC 95% 0,12-0,66). Um estudo de fase III desenhado para confirmar estes achados está sendo desenvolvido.

Hormonioterapia neoadjuvante

Considerar IA neoadjuvante

- a. Pacientes: pós-menopausa, idosas, frágeis, com comorbidades severas ou que não desejam realizar QT neoadjuvante;
- b. Tumores: Luminal A com comportamento clínico indolente.

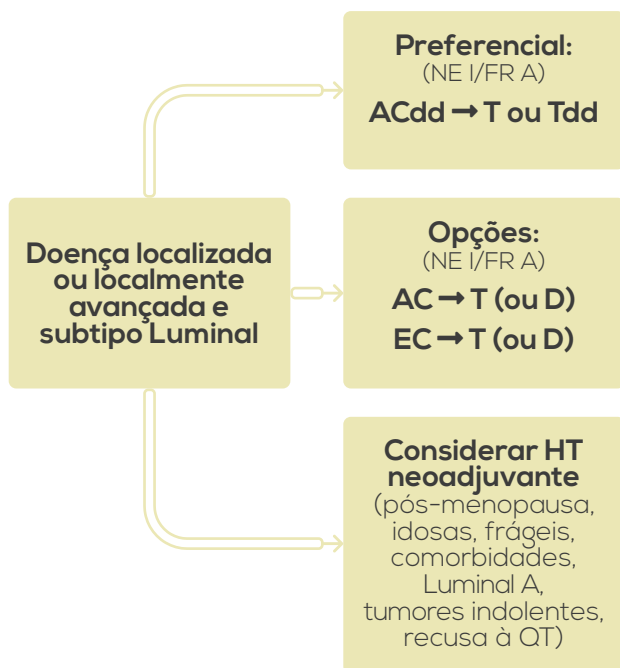


Considerações e bases científicas para recomendações

A hormonioterapia (HT) neoadjuvante é uma alternativa para a QT neoadjuvante em pacientes com tumores RH positivo, já que se trata de uma terapia alvo eficaz de baixo custo, fácil acesso e com boa tolerabilidade e segurança. Os inibidores de aromatase (IA) são atualmente os agentes padrão quando HT neoadjuvante é considerada em pacientes pós-menopausadas. Ensaios clínicos randomizados compararam IA com tamoxifeno (TMX) e demonstraram superioridade em termos de taxa de resposta objetiva, resposta radiológica e taxa de cirurgia conservadora de mama¹⁴⁻¹⁶. O estudo ACOSOG Z103115 comparou exemestano, letrozol e anastrozol na neoadjuvância e demonstrou que a efetividade é equivalente. A duração exata da HT neoadjuvante não está estabelecida. A maioria dos ensaios clínicos tratou pacientes durante 3 a 4 meses, porém existe evidência de aumento de taxa de resposta com tratamento prolongado^{17,18} e recomenda-se que a terapia seja mantida por pelo menos 6 meses.

A RPC é rara com HT neoadjuvante, e sabe-se que tumores luminais A têm baixa taxa de RPC também com QT, fazendo com que a avaliação de RPC não seja um desfecho substituto adequado neste contexto e para esta função pode ser considerado o uso do PEPI Score¹⁹. O uso de HT neoadjuvante em pacientes na pré-menopausa foi avaliado em ensaios clínicos de fase II com resultados promissores²⁰, porém ainda deve ser considerado experimental e não é recomendado na prática clínica. A HT neoadjuvante pode ser considerada para pacientes na pós-menopausa com tumores Luminais A, com comportamento clínico indolente. Recomendamos esta alternativa sobretudo para pacientes idosas, frágeis, com comorbidades severas ou que não desejam realizar QT neoadjuvante. Na atualização de 2019 do consenso de ST Gallen, 81% dos painelistas recomenda que, para pacientes na pós-menopausa com tumores compatíveis com subtipo luminal A, o uso de HT neoadjuvante deve ser considerado ao invés de QT²¹. Deve-se salientar que o uso de HT neoadjuvante não impede a administração posterior de QT adjuvante, quando indicado.

Fluxograma para tratamento neoadjuvante de câncer de mama subtipo Luminal



Observação: a inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC em qualquer um dos esquemas acima é aceitável.

Subtipo triplo negativo

Esquemas de QT indicados

Preferencial

- a. ACdd → T (ou Tdd) (NE I/FR A).

Opções

- a. AC → T (ou Tdd) (NE I/FR A)
Em caso de indisponibilidade de filgrastima profilático.
- b. AC → CaT (NE II/FR B)
Favorecido uso da carboplatina em caso de mutação BRCA1/2 ou história familiar sugestiva de mutação BRCA1/2.

A inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC em qualquer um dos esquemas acima é aceitável.

Situações específicas

1. Doença residual após neoadjuvância
 - a. Capecitabina 8 ciclos (NE I/FR A).
2. Refratariedade à QT neoadjuvante ou que mantém doença irresssecável
 - a. RT ± QT radiosensibilizante (NE II/FR B).

Considerações e bases científicas para recomendações

Favorecemos esquemas AC dose densa (meta análise EBCTCG, comentário no tópico anterior)⁷. O paclitaxel 175mg/m² a cada 21 dias possui eficácia inferior a paclitaxel dose-densa a cada 15 dias. Caso esquemas semanal ou quinzenal não possam ser utilizados, preferir docetaxel 75-100mg/m² a cada 21 dias por 4 ciclos.

A associação de bevacizumabe ao esquema de paclitaxel e carboplatina não deve ser utilizada na neoadjuvância, pois não demonstrou benefício estatisticamente significativo na RPC, e acarretou importante aumento da toxicidade²².

Inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC: ver comentários sobre estudo NEOSAMBA acima¹¹⁻¹³.

O estudo KEYNOTE-522²³, apresentado na ESMO 2019, comparou imunoterapia com pembrolizumabe associado a carboplatina + paclitaxel seguido de AC ou EC dose-densa *versus* o mesmo esquema quimioterápico associado a placebo. Resultados iniciais mostraram um aumento de significativo na taxa de RPC (desfecho primário) para o grupo que utilizou imunoterapia (64,8% *versus* 51,2%; p=0,00055). O aumento da RPC foi independente do PD-L1, apesar do ganho ter sido maior nos pacientes com PD-L1+ (PD-L1+ 68,9% *versus* 54,9% e PDL1 (-) 45,3% *versus* 30,3%). Dados de sobrevida ainda são imaturos, apesar de mostrarem tendência a benefício para grupo da imunoterapia. Até o momento o pembrolizumab ainda não é aprovado para esta indicação nem pelo FDA nem pela ANVISA.

CALGB 9741: benefício em SLP (HR 0,74; p=0,01) e SG (HR 0,69; p=0,01) para esquema de dose-densa em relação ao esquema padrão⁸. Não houve maior toxicidade hematológica e pode ser utilizado com segurança em pacientes idosas. Metanálise com resultados semelhantes, com benefício principalmente em RH negativos⁹.

Alliance/CALGB 40603: fase II randomizado com 443 pacientes que comparou paclitaxel semanal seguido de AC dose-densa *versus* associação do paclitaxel semanal com carboplatina AUC 6 a cada 21 dias e/ou associação de bevacizumabe 10mg/kg a cada 15 dias. Resultados mostraram aumento significativo da RPC com associação da carboplatina (mama: 60% *versus* 44%; p=0,001; mama/axila: 54% *versus* 41%; p=0,003)²². Resultados da primeira análise de sobrevida apresentada no SABCS 2015 não mostraram benefício de sobrevida na adição da carboplatina.

GEPARSIXTO: fase II randomizado com 296 pacientes que comparou paclitaxel semanal associado a doxorrubicina lipossomal semanal e bevacizumabe 15 mg/kg a cada 21 dias por 18 semanas *versus* o mesmo esquema associado a carboplatina semanal (AUC 2). Pacientes HER2 positivos recebiam trastuzumabe e lapatinibe no lugar do bevacizumabe. Resultados mostraram aumento significativo da RPC com associação da carboplatina (53% *versus* 36%; p=0,005)²⁴. A primeira análise de sobrevida apresentada no SABCS 2015 mostrou ganho significativo na SLP com a adição de carboplatina (HR 0,56; p=0,03).

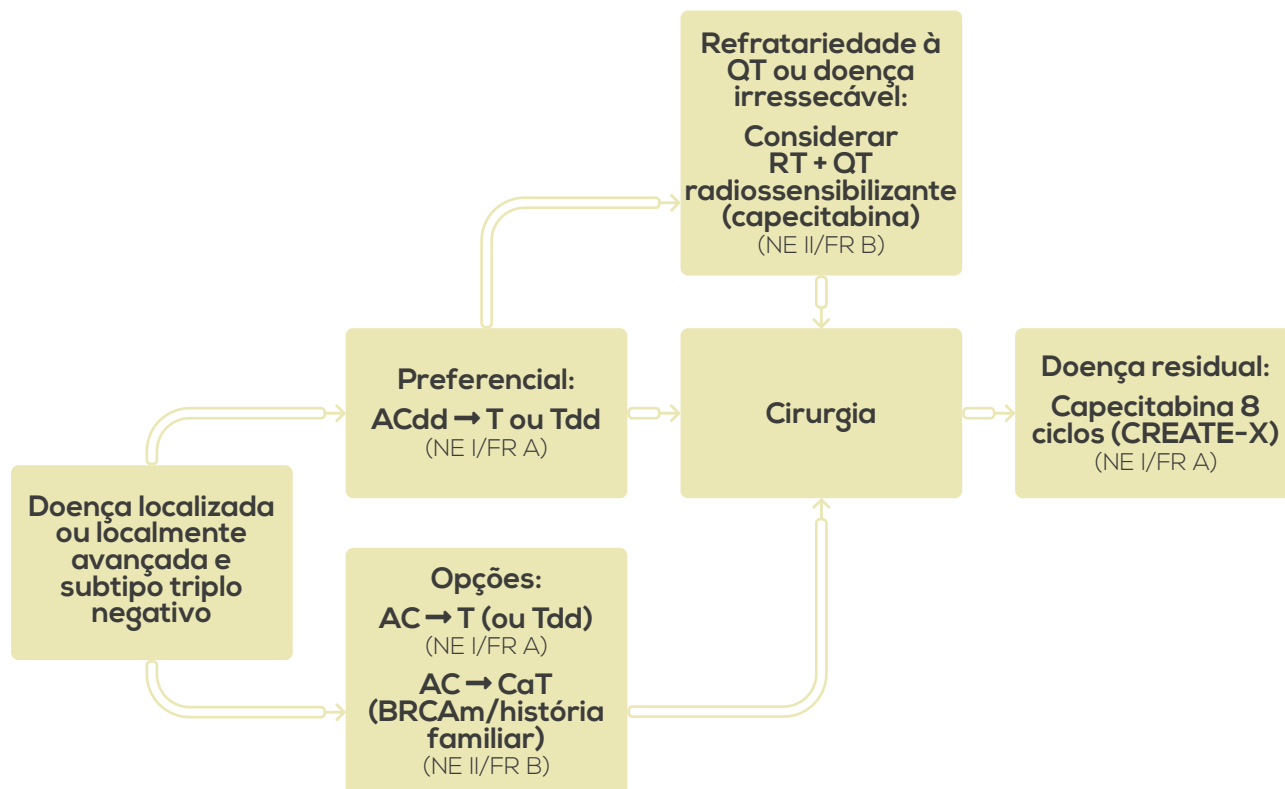
A associação da carboplatina levou a uma maior toxicidade hematológica (neutropenia graus 3-4: 56% *versus* 22% e plaquetopenia graus 3-4: 20% *versus* 4% com carboplatina AUC 6; neutropenia G3: 43% *versus* 22%; G4: 22% *versus* 6%; plaquetopenia G1-2: 53% *versus* 10% e G3: 13% *versus* <1% carboplatina AUC 2) sem aumento significativo de neutropenia febril. Consideramos a carboplatina semanal com AUC 2 como opção preferível pelo melhor perfil de toxicidade. O racional para associação da carboplatina a esquemas padrão com antraciclicos e taxanos é o *overlapping* entre doença triplo negativa e mutação germinativa do gene BRCA1/2, o que levaria a uma deficiência do sistema de reparo do DNA e uma maior sensibilidade a ação das platinas^{25,26}. Restringir o uso da platina somente para pacientes com mutação comprovada de BRCA1/2 pode ser prejudicial no Brasil, já que hoje uma minoria dos serviços

de saúde dispõe de geneticista, o que somado ao alto custo do teste e as restrições à cobertura do mesmo pela ANS limitariam e muito a sua incorporação. Na ausência do teste, uma paciente jovem com tumor triplo negativo e com história familiar positiva é forte indício da presença da mutação, havendo alta probabilidade de benefício da adição de carboplatina.

Avaliar capecitabina adjuvante 2.500mg/m² D1 a D14 a cada 21 dias por 8 ciclos naquelas pacientes com doença residual após neoadjuvância (NE I/FR A). Atenção: a dose de 2.500mg/m² utilizada no estudo tem difícil tolerância e não é habitualmente utilizada. Favorecemos 2.000mg/m². O estudo CREATE-X, de fase III, que randomizou 910 pacientes HER2 negativo com doença residual após neoadjuvância para capecitabina *versus* placebo adjuvante. Análise interina apresentada no SABCS 2015 mostrou benefício da capecitabina em SLP (82,8% *versus* 74%; HR 0,70; p=0,005) e SG (94% *versus* 89%; HR 0,60; p<0,01). A população de triplo negativo do estudo era apenas 33%. Na análise de subgrupo apenas o subgrupo triplo negativo foi estatisticamente significativo para SLP²⁷.

Pacientes com tumores refratários à QT neoadjuvante ou que permanecem com doença irressecável apresentam mau prognóstico e existem poucas evidências na literatura sobre o manejo neste contexto. A RT neoadjuvante (associada ou não a agente quimioterápico radiosensibilizante) pode ser utilizada visando diminuição tumoral e controle local. Um estudo brasileiro de fase II tratou pacientes com capecitabina em combinação com RT em pacientes com tumores localmente avançados refratários a antracíclicos. 82% dos pacientes tiveram resposta e puderam ser operados²⁸. Esta opção pode ser considerada em tumores não-respondedores, apesar da falta de estudos de maior porte neste contexto.

Fluxograma para tratamento neoadjuvante de câncer de mama subtipo triplo negativo



Observação: a inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC em qualquer um dos esquemas acima é aceitável.

Subtipo HER2 positivo

Esquemas de QT indicados

Preferenciais

- ACdd → T (ou Tdd ou D) + H + P (NE I/FR A);
- TCHP (NE I/FR A);
- (F)EC → D + H + P (NE I/FR A).

Opções

- TH (NE II/FR B)
Pacientes frágeis ou tumores de mais baixo risco.

Tratamento de manutenção após neoadjuvância

Manter tratamento com trastuzumabe (\pm pertuzumabe) até completar 1 ano (NE II/FR B);

Certamente existe um grupo de pacientes que poderia em tese fazer apenas o complemento com trastuzumabe adjuvante sem o pertuzumabe, mas neste momento não está claro qual seria este grupo. Portanto favorecemos a continuação do duplo-bloqueio no pós-operatório²⁹ (NE I/FR B).

Doença residual após neoadjuvância

T-DM1 por 14 ciclos (NE I/FR A).



Considerações e bases científicas para recomendações

Apesar de alguns estudos com pertuzumabe utilizarem esquema FEC90, não favorecemos esquemas baseados em 5-Fluorouracil, pois em estudo recente de fase III não houve benefício nesta associação¹⁰. Ao invés de FEC90, sugerimos EC90.

O duplo bloqueio com lapatinibe não está indicado no cenário neoadjuvante.

Favorecemos esquemas em dose densa (metanálise)⁹.

Além do AC-TH(P), AC-DH(P), TCH(P), o esquema de paclitaxel com trastuzumabe (com ou sem pertuzumabe) pode ser uma alternativa para pacientes que precisem de QT neoadjuvante, mas que sejam mais frágeis para os outros esquemas ou que tenham tumores de mais baixo risco³⁰.

Após tratamento neoadjuvante, existem hoje 3 possibilidades para tratamento de manutenção até completar 1 ano. Favorecemos trastuzumabe + pertuzumabe nos casos de RPC, mas trastuzumabe monoterapia pode ser uma opção como exposto anteriormente. T-DM1 tem indicação restrita aos pacientes com doença residual após cirurgia.

A hiperexpressão de HER2 (FISH positivo ou IHQ 3+) em estudos randomizados tem valor preditivo para RPC com a associação de QT e trastuzumabe com índices próximos ou superiores a 50% (mais do que o dobro do que se via antes sem o uso de trastuzumabe, como visto nos estudos NOAH³¹ e Geparquinto⁴. Favorecemos o uso de esquemas que incorporem o anticorpo anti-HER2 na fase do taxano (após a fase do

antracíclico), sendo que após a cirurgia até o tempo total de um ano. Recomendamos o uso de trastuzumabe em todos os casos de QT neoadjuvante, desde que não haja contraindicação para o seu uso.

A associação do bloqueio duplo HER2 com trastuzumabe e pertuzumabe levou a uma maior taxa de RPC com aumento em torno de 20% em relação a esquemas utilizando apenas trastuzumabe.

NEOSPHERE³²: Estudo de fase II randomizado que avaliou docetaxel + trastuzumabe + pertuzumabe seguido de FEC *versus* grupo padrão sem pertuzumabe *versus* grupo sem docetaxel *versus* grupo sem trastuzumabe. Houve maior RPC no grupo do duplo bloqueio com 45,8%, com 29% no grupo padrão apenas com trastuzumabe. Análise na ASCO 2015 confirma aumento de SLP e RPC (HR 0,54).

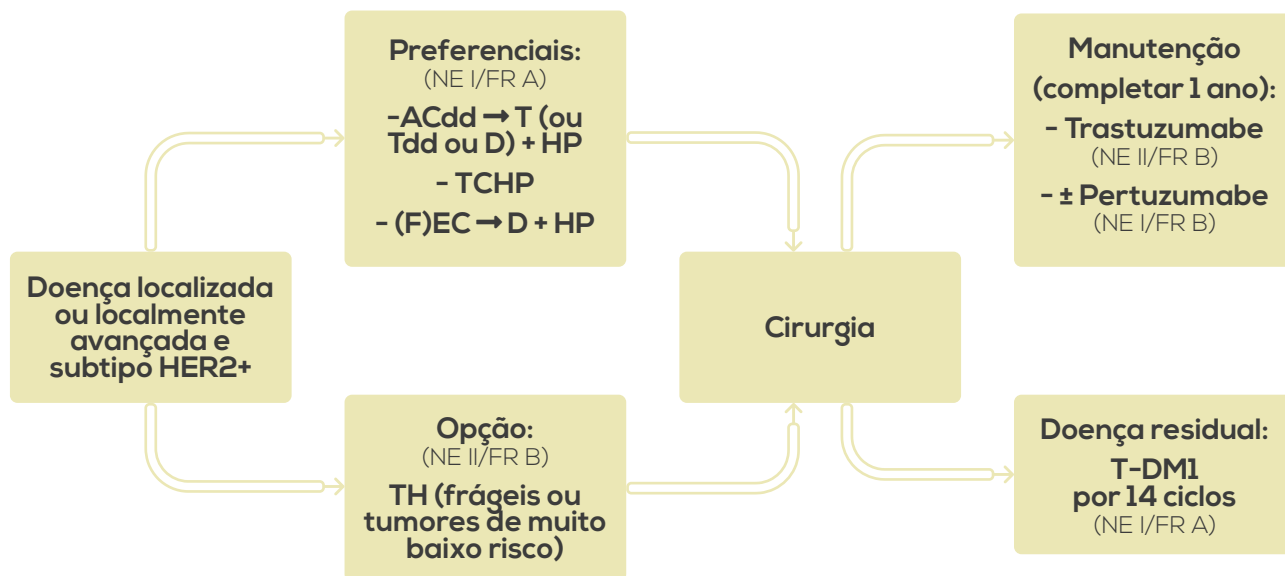
TRYPHAENA³³: Estudo fase II randomizado que avaliou cardiotoxicidade e secundariamente RPC. Comparou FEC + trastuzumabe + pertuzumabe (TP) x 3 ciclos seguido de docetaxel + TP x 3 ciclos *versus* FEC x 3 ciclos seguido de docetaxel + TP x 3 ciclos *versus* TCHP x 6 ciclos. A associação com pertuzumabe se mostrou segura em relação a cardiotoxicidade. O esquema TCHP teve maior taxa de RPC (63%), porém com diferença não significativa entre os grupos.

Os estudos que validaram o duplo bloqueio na neoadjuvância utilizaram os esquemas de QT FEC-D ou TCH. Entretanto, por extrapolação dos estudos prévios com AC-TH (neo)adjuvante em pacientes HER2 positivo, consideramos aceitável a associação do pertuzumabe a este esquema.

Os estudos de neoadjuvância com associação do pertuzumabe utilizaram tratamento de manutenção após cirurgia apenas com trastuzumabe até completar 1 ano. Entretanto, o estudo APHINITY²⁹ de fase III randomizado, que avaliou trastuzumabe + pertuzumabe *versus* trastuzumabe adjuvante demonstrou benefício de SLD (HR 0,81; p=0,045). Nos pacientes com LFN positivos, o aumento foi de 23% na SLD para o grupo com pertuzumabe (HR 0,77; IC 95% 0,62-0,96; p=0,02). Por este motivo, consideramos a manutenção com duplo bloqueio nos pacientes com resposta completa após a neoadjuvância, especialmente naqueles com axila positiva.

Pacientes com doença residual, independente do volume, pós-QT neoadjuvante com bloqueio simples ou duplo HER2 devem receber T-DM1 adjuvante por 14 doses no lugar de trastuzumabe e pertuzumabe (ou trastuzumabe isolado). Estudo de fase III KATHERINE³⁴, apresentado em SABCS em dezembro de 2018 com publicação ao mesmo tempo no NEJM, randomizou T-DM1 *versus* trastuzumabe por 14 doses de manutenção para pacientes com doença residual após tratamento padrão neoadjuvante. Tratamento com T-DM1 mostrou redução de 50% do risco de recidiva (HR 0,50; p<0,001) independentemente de características do paciente ou do tumor, incluindo volume de doença residual pós cirurgia. 16% dos pacientes receberam esquemas com trastuzumabe + pertuzumabe.

Fluxograma para tratamento neoadjuvante de câncer de mama subtipo HER2+



Observação: a inversão do esquema com paclitaxel seguido de AC em qualquer um dos esquemas acima é aceitável.

Referências

- 1.** Amorim G, Buzaid AC, Katz A, et al. Cap 1 - Câncer de mama inicial. In: Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Gramado; 2011. p. 31–58.
- 2.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast Cancer [Internet]. 2016 [cited 2016 May 30]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- 3.** Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006 May 1;24(13):2019–27.
- 4.** von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796–804.
- 5.** Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164–72.
- 6.** Spring LM, Fell G, Arfe A, Trippa L, Greenup R, Reynolds K, et al. Abstract GS2-03: Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and mortality, stratified by breast cancer subtypes and adjuvant chemotherapy usage: Individual patient-level meta-analyses of over 27,000 patients. *Cancer Res.* 2019 Feb 15;79(4 Supplement):GS2-03-GS2-03.
- 7.** Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1440–52.
- 8.** Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1431–9.
- 9.** Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Dec 15;102(24):1845–54.

- 10.** Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, De Laurentiis M, Boni C, Cavazzini G, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1863–72.
- 11.** Bines J, Earl H, Buzaid AC, Saad ED. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1079–85.
- 12.** Earl HM, Vallier A-L, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neo-adjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2×2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Feb 1;15(2):201–12.
- 13.** Bines J, Kestelman F, Siva SB, Sarmento RM, Small IA, Rodrigues FR, et al. Does the sequence of anthracycline and taxane matter? The NeoSAMBA trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15_suppl):575–575.
- 14.** Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer J-U, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):5108–16.
- 15.** Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol*. 2001 Nov;12(11):1527–32.
- 16.** Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative “Arimidex” Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2095–103.
- 17.** Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jan;113(1):145–51.
- 18.** Llombart-Cussac A, Guerrero Á, Galán A, Carañana V, Buch E, Rodríguez-Lescure Á, et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012 Feb;14(2):125–31.
- 19.** Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer*. 2015 May;15(5):261–75.
- 20.** Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for

premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):345–52.

21. Balic M, Thomssen C, Würstlein R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *BRC.* 2019;14(2):103–10.

22. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):13–21.

23. Schmid P, Cortes J, Bergh JCS, Pusztai L, Denkert C, Verma S, et al. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo + chemo as neoadjuvant therapy followed by pembro vs placebo as adjuvant therapy for triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15_suppl):TPS602–TPS602.

24. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):747–56.

25. Sharma P, Stecklein S, Kimler B, Klemp J, Khan Q, Fabian C, et al. Abstract PD09-02: BRCA1 insufficiency is predictive of superior survival in patients with triple negative breast cancer treated with platinum based chemotherapy. In: Poster Discussion Abstracts [Internet]. American Association for Cancer Research; 2012 [cited 2019 Nov 6]. p. PD09-02-PD09-02. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.SABCS12-PD09-02>

26. Vollebergh MA, Lips EH, Nederlof PM, Wessels LFA, Wesseling J, Vd Vijver MJ, et al. Genomic patterns resembling BRCA1- and BRCA2-mutated breast cancers predict benefit of intensified carboplatin-based chemotherapy. *Breast Cancer Res.* 2014 May 15;16(3):R47.

27. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 01;376(22):2147–59.

28. Gauji M de FD, Amorim G, Arcuri RA, Pereira G, Moreira D, Djahjah C, et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007 Feb;30(1):78–81.

29. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122–31.

- 30.** Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):134–41.
- 31.** Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010 Jan 30;375(9712):377–84.
- 32.** Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, 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 Oncol.* 2012 Jan;13(1):25–32.
- 33.** Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2278–84.
- 34.** von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617–28.